

Aus der Medizinischen Klinik St. Gallen
(Chefarzt Dr. O. Gsell)

Beiträge zur Terramycin-Therapie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Emil Fuchs
von Appenzell

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. W. Löffler

Zürich 1954

Buchdruckerei A. Blum, Arth

Aus der Medizinischen Klinik St. Gallen
(Chefarzt Dr. O. Gsell)

Beiträge zur Terramycin-Therapie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Emil Fuchs

von Appenzell

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. W. Löffler

Zürich 1954

Buchdruckerei A. Blum, Arth



MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT
GEWIDMET.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507224_0087

EINLEITUNG

Als Flemings Entdeckung vom Jahr 1929 mit der Isolierung des Penicillins durch Florey 1941 gekrönt werden konnte, begann eine neue Epoche in der Behandlung von Infektionskrankheiten, die Antibiosis. Dieser Begriff ist nicht neu, hat aber seit Vuillemin, der ihm 1889 die erste wissenschaftliche Deutung gab, in Bezug auf seinen Inhalt manche Aenderung erfahren. Was wir heute unter einem Antibiotikum verstehen, definiert Waksman (1) folgendermaßen: »Ein Antibiotikum ist eine chemische Substanz, die von Mikroorganismen (im Gegensatz zum Chemotherapeutikum) produziert wird, und die Fähigkeit besitzt, in verdünnten Lösungen (um Alkohol und Säuren, die auch von Mikroorganismen erzeugt werden können, auszuschließen) wachstumshemmend und auch zerstörend auf Bakterien und andere Mikroorganismen einzuwirken.« Die Chemotherapie, der Vorläufer der Antibiosis, der Ehrlichs Konzeption von der *Therapia magna sterilisans* zu Gevatter stand, schien in der ersten Begeisterung überholt zu werden. Doch der Umstand, daß sich Penicillin nicht als das Universalmittel zur Bekämpfung der Infektionskrankheiten erwies, mochte nebst andern Momenten die Forscher zu weiterem Suchen angetrieben haben, um die bestehenden Lücken im antibiotischen Spektrum auszufüllen. So begann in der Folge ein eifriges Forschen und Suchen nach weiteren Antibiotika.

Neben zwei Produkten aus Bazillenkulturen, dem Thyrothricin und dem Bacitracin, dem aus den Pilzkulturen von *Penicillium* gewonnenen Penicillin, stammen 5 weitere neue Derivate aus Kulturen von *Actinomyces*, des Genus *Streptomyces*, her. Einmal das Streptomycin, das durch Waksman (1944) dank systematischer Analysen erhalten wurde. Weitere Ergebnisse der in U.S.A. und Großbritannien durchgeführten Forschungen waren die Produkte Chloromycetin 1947, Aureomycin 1948 und dann 1950 das hier näher besprochene Terramycin, sowie neuerdings noch 1952 das Ehrlichin mit einem viel engeren antibiotischen Spektrum als Mittel gegen den Influenza-B - Virus.

Der Entdeckung eines Antibiotikums folgen ausgedehnte Versuche *in vitro* und im Tierexperiment, um einen ersten Aufschluß über sein Wirkungsspektrum und über seine pharmakologischen Eigenschaften zu

erhalten. Doch lassen sich die Ergebnisse der bakteriologischen Prüfungen und der Tierexperimente nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen, sei es, daß die pharmakologischen Eigenschaften verschieden sind oder sei es, daß es beim Menschen gering oder gar nicht wirksam ist, trotz therapeutischem Effekt im Tierversuch. Deshalb ist die klinische Prüfung eine unumgängliche Notwendigkeit, um die Dosisgröße, die Wirksamkeit als solche und deren Grad im Vergleich zu anderen Antibiotika wie auch seine toxischen Nebenwirkungen zu ermitteln. Aber auch diese Resultate sind nicht immer einheitlich und können sich unter Umständen sogar widersprechen. Es ist daher erforderlich, daß sowohl nach Zahl, Zeit und Ort ausgedehnte klinische Versuche unternommen und deren Ergebnisse gesammelt werden, damit dem neuen Antibiotikum sein Platz in der Therapie zugewiesen werden kann.

Die vorliegende Arbeit stellt sich zur Aufgabe, in dieser Hinsicht einen Beitrag zu leisten. Im ersten Kapitel sei eine zusammenfassende Darstellung über Quelle sowie über chemische, physikalische und pharmakologische Eigenschaften von Terramycin, seine Bakteriologie, wie auch über die klinischen Indikationen, die beobachteten Nebenwirkungen und die Dosierung gegeben. Im zweiten Kapitel sollen anhand von 46 Krankheitsfällen der medizinischen Klinik St. Gallen (Chefarzt Dr. O. Gsell) seine Wirksamkeit geprüft und die aufgetretenen Nebenwirkungen registriert werden.

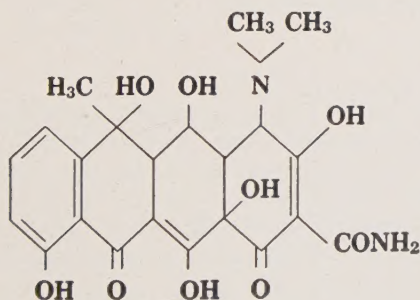
Terramycin

1. QUELLE UND ENTDECKUNG: (2)

Terramycin ist das Produkt des bisher unbekannten Erdpilzes *Streptomyces rimosus*. Seine Benennung erfolgte nach dem rissigen Aussehen seiner Kultur. Er wurde entdeckt, als in den biochemischen Forschungslaboratorien von Charles Pfizer & Co. Inc., New York 100 000 Erdproben von allen Teilen der Erde systematisch mykologisch untersucht und die gezüchteten Kulturen auf ihren Gehalt an einem wirksamen Antibiotikum geprüft wurden.

2. CHEMIE: (3, 4)

Terramycin ist eine kristalline Substanz, die chemisch rein und einheitlich ist. Infolge ihres amphoteren Charakters bildet sie mit Säuren und Basen wasserlösliche Salze. Die Strukturformel wurde von einer gemeinsam arbeitenden Gruppe von Forschern aus der Havarduniversität und den Laboratorien von Chas. Pfizer aufgeklärt und Ende Juli 1952 veröffentlicht:



In der Folge erhielt Terramycin den chemischen Namen «Oxytetracyclin».

Auffallend ist der hohe Gehalt an Hydroxylgruppen. Wichtig ist auch festzustellen, daß Terramycin keine Nitrophenolgruppe enthält.

3. PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN: (3, 5)

Die **Löslichkeit** des amphoteren Terramycins in Wasser von pH 7 ist sehr gering. Temperaturerhöhung bewirkt eine geringe, Aenderung des pH eine beträchtliche Steigerung der Löslichkeit. So ist sie bei 23° C und pH 5 am niedrigsten und bei pH 1,2 und pH 9 am höchsten. Die Salze, die im trockenen Zustande ein gelbes Pulver darstellen, sind unverhältnismäßig besser löslich als die amphotere Form. In hohen Konzentrationen (5—10 mg/ccm) hydrolisieren sie aber beim Stehen, und es fällt Terramycin amphoter aus. Terramycin-HCl bildet eine gelbe, Terramycin-Na₂ eine braune Lösung, die langsam nachdunkelt.

Terramycin besitzt eine hohe **Stabilität**. In trockener, kristalliner Form behalten Terramycin und Terramycin-HCl ihre Wirksamkeit während mindestens 36 Monaten, während Terramycin-Na beim Stehen am Licht langsam dunkel wird und schon nach 150 Tagen einen Verlust an Aktivität um 4/9 erleidet. Auch die Hitzebeständigkeit von Terramycin ist beträchtlich, hält es doch 100° C während 4 Tagen ohne Abnahme seiner Wirksamkeit aus. Die Erhitzung von Terramycin-HCl auf 50° C während 4 Monaten führt nur zu einer Inaktivierung um weniger als 5%. In wässriger Lösung büßt Terramycin-HCl während 30 Tagen sowohl bei 5° wie auch bei 25° C und pH 1—2,5 nichts an seiner Wirksamkeit ein. Ebenso konstant verhält es sich bei Aenderung des pH von 3—9 und einer Temperatur von 5° C.

Der **Schmelzpunkt** von Terramycin liegt bei 181—182° C, wo es zerfällt.

Da das Na-Salz von Terramycin weniger stabil ist und keine praktische Bedeutung besitzt, werden im folgenden nur die amphotere Form und das Hydrochlorid speziell berücksichtigt.

4. PHARMAKOLOGIE: (5—17)

A. Tierversuche: (5, 6, 9)

a. Akute Toxizität: (5, 6)

Die einmalige subcutane Injektion einer 3-%igen Lösung und die wiederholte Injektion einer 1-%igen Lösung von Terramycin-HCl führten bei Mäusen und Ratten zu einer lokalen Nekrose. Auch die einmalige intramuskuläre Injektion niedrigerer Konzentrationen als 3% führte zu einer Reizung. Bei intravenöser Verabreichung traten keine lokalen Erscheinungen auf.

Die letale Dosis (LD 50) von Terramycin-HCl für Mäuse, Ratten, Kaninchen und Hunde nach peroraler, subkutaner und intravenöser Darreichung wurde von verschiedenen Forschern bestimmt. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Versuchstiere	Verabreichungsweg	Dosis minima letalis (LD 50) mg reines Terramycin, kg
Mäuse	per os	6696 (6124—7656)
"	s. c.	830 (732 — 904)
"	i. v.	178 (153 — 219)
Ratten	"	260 (217 — 312)

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß auf allen drei Darreichungswegen sehr hohe Dosen verabreicht werden müssen, um eine Intoxikation herbeiführen zu können. Terramycin besitzt demnach für die Versuchstiere eine äußerst geringe Toxizität.

Kaninchen ertrugen intracysternal 2000 mg Terramycin-HCl von pH 2,3 ohne nervöse Reizerscheinungen. Solche traten erst bei höheren Dosen auf. Inwieweit sie durch die Säure bedingt waren, wurde nicht untersucht (6).

Die Verabreichung von letalen Dosen führte bei allen Darreichungswegen zu zentralnervösen, vor allem das Kleinhirn betreffenden, Erscheinungen. Nach initialer Erregung traten Tremor und Rigidität der Extremitäten auf, gefolgt von klonischen Krämpfen, die dann in schlaffe Paralyse übergingen. Hernach kam es zu Atemstillstand, nach welchem das Herz immer noch kurze Zeit weiterschlug.

b. Chronische Toxizität: (5, 6)

Zur Beurteilung eventuell auftretender toxischer Reaktionen nach lange andauernder Verabreichung von Terramycin wurde Gruppen von Mäusen, Ratten, Katzen und Hunden an 6 Tagen pro Woche während längerer Zeit dieses Antibiotikum als Hydrochlorid oder in seiner amphoteren Form per os, intramuskulär oder intravenös verabreicht. Diese Versuche sind in der folgenden Tabelle kurz zusammengefaßt:

Versuchstiere	Behandlungsdauer in Tagen	Verabreichungsweg	Dosis in mg/kg	Terramycinform
Mäuse	(1) 8	per os	200	T.-HCl
Ratten	(2) 56	"	100—200	"
Katzen	(3) 70	"	93 u. 186	"
Hunde	(4) 47—57	"	93 - 465	"
Ratten	(5) 14	s.c.	100 u. 200	"
Katzen	(6) 65 und 95	i.m.	38	T.-amph.
Hunde	(7) 90	"	50 u. 100	T.-HCl
Hunde	(8) 5	i. v.	50	"

Lokale Ausfallserscheinungen: Die perorale Verabreichung von Terramycin-HCl verursachte bei den Mäusen Durchfall und bei den Hunden Durchfall und Erbrechen. Diese Nebenwirkungen verschwanden später oder traten weniger häufig auf trotz fortgesetzter Verabreichung des Antibiotikums. Die subcutane Darreichung führte zu einer lokalen Nekrose.

Physiologische Beobachtungen: Trotz der schleimigen Durchfälle nahmen die Mäuse im selben Maße an Gewicht zu wie die unbehandelten Kontrolltiere. Auch die subcutane Verabreichung von Terramycin HCl führte bei den Ratten zu keiner Beeinträchtigung der normalen Gewichtszunahme. — Alle angestellten Organfunktionsprüfungen (Leber, Nieren) wie auch Blut- und Urinalysen hielten sich in normalen Grenzen. Es konnten keine das Nervensystem betreffende Ausfallserscheinungen beobachtet werden.

Sektionsbefunde: Bei den Versuchen, die in der oben erstellten Tabelle zusammengefaßt sind, konnten sowohl makroskopisch wie mikroskopisch keine pathologischen Veränderungen an den innern Organen festgestellt werden außer in den Versuchsreihen 2, 4 und 8. Bei der Autopsie zeigte eine Ratte ein Lungenödem und fleckige Infiltrationen der Lunge mit Mono- und Lymphozyten und Plasmazellen. Je ein Hund der Versuchsreihen 4 und 8 starb. Während derjenige von Versuch 4 eine starke Blutüberfüllung von Milz und Leber sowie eine verstärkte Pigmentablagerung und etwas extramedulläre Erythropoiese in der Milz aufwies, zeigte derjenige von Versuch 8 eine leichte fettige Degeneration der Leber.

c. Pharmakodynamische Wirkungen: (5)

Die langsame intravenöse Injektion von 100 mg Terramycin-HCl/kg in Dosen von 10 mg/kg in der Minute verursachte keine Blutdrucksenkung bei anästhesierten Hunden oder Katzen. Die gleiche Dosis bei einer Injektionsgeschwindigkeit von 25 mg/kg in der Minute führte zu einer mäßigen aber vorübergehenden Blutdrucksenkung, was auch durch rasche Injektion von 20 mg/kg hervorgerufen wurde.

Auf die glatte Muskulatur des isolierten Darmes oder Uterus von Meerschweinchen oder Kaninchen erzielte Terramycin-HCl keine Wirkung. Ebenso war es ohne Einfluß auf den Blutzucker.

Eine einzelne subcutane Injektion von 400 mg Terramycin-HCl/kg führte bei Ratten zu verstärkter Diurese, welche 6 Stunden anhielt und eine Urinausscheidung zur Folge hatte, die 89—104% über derjenigen der Kontrolltiere stand.

d. Verteilung im tierischen Organismus: (9)

Um zu erfahren, wie sich Terramycin bei oraler Aufnahme im Körper verteilt, wurde 6 Kaninchen 0,5 gr Terramycin/kg verab-

reicht. 4 Stunden hernach wurden die Tiere getötet und der Terramycingehalt der verschiedenen Organe und Körperflüssigkeiten bestimmt. Dabei wurde festgestellt, daß der Gehalt in Haut, Hirn, Lungen, Milz, Herz, Galle und Urin 1—2 mal den Wert der Blutkonzentration überstieg, während er in Leber und Nieren nur auf $\frac{4}{3}$ respektive $\frac{5}{3}$ des Blutgehaltes angestiegen war. Der weitaus größte Teil wurde im Inhalt des Magen-Darmkanales gefunden, dessen Gehalt das 33,3-fache der Blutkonzentration betrug.

B. Verhalten von Terramycin im menschlichen Organismus: (5, 7—17)

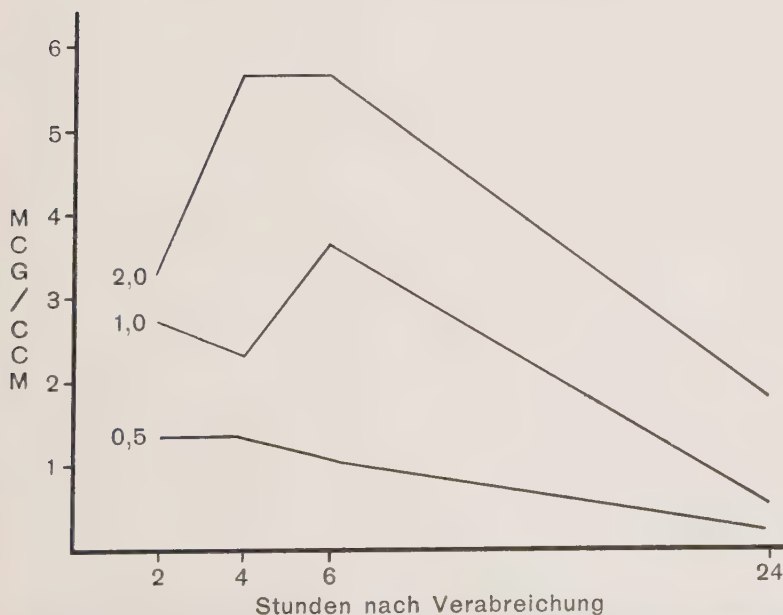
a. Resorption: (5, 7—10)

Die Auffassung, wonach entsprechend den ersten Versuchen das amphotere Terramycin schlechter resorbiert werden soll als das Hydrochlorid, besteht nicht mehr zu Recht. R. Mason et al. und E. L. Caffery et al. konnten nachweisen, daß die resorbierten Mengen beider Terramycinformen vergleichbar sind.

Terramycin-HCl und Terramycin amphoter werden beim Menschen vom Magen-Darmkanal rasch resorbiert, so daß sie schon nach $\frac{1}{2}$ Stunde im Blutserum nachgewiesen werden

Fig. 1 *

Durchschnittlicher Terramycinspiegel
im Serum nach peroralen Einzeldosen



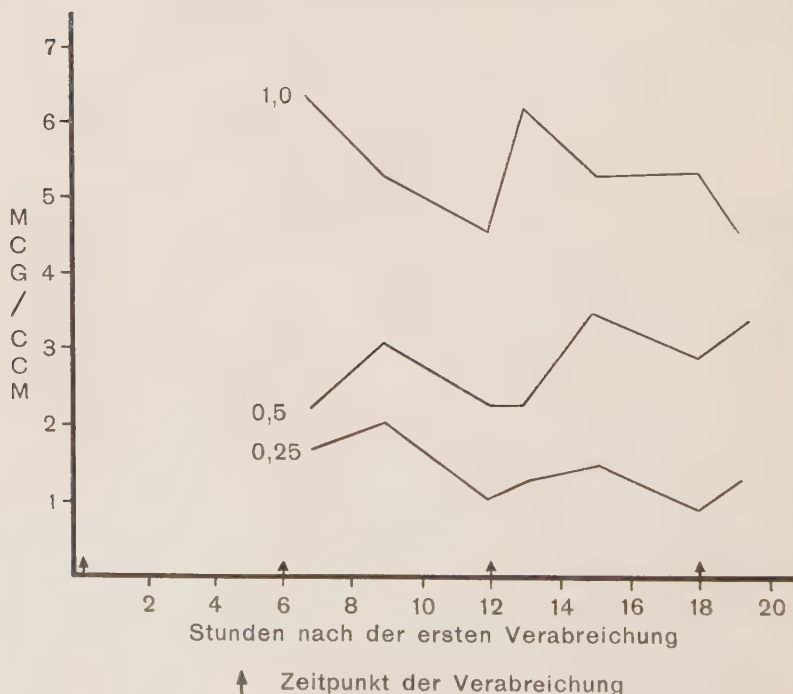
*) Alle Kurven dieses Abschnittes sind der Arbeit von Henry Welch „Absorption, Excretion, and Distribution of Terramycin“, Ann. New York Acad. Sc. 53: 253—265 (Sept. 15) 1950 entnommen.

können. Bei einmaliger peroraler Verabreichung von Dosen zu 0,5 gr, 1,0 gr und 2,0 gr wird das Maximum der Terramycin-konzentration im Blutserum gewöhnlich nach 2—4 Stunden erreicht. Nach 6 Stunden beginnt im allgemeinen der Terramycinspiegel im Serum zu sinken. Je nach der Größe der Dosis sind so während mindestens 6—12 Stunden therapeutisch wirksame Terramycinkonzentrationen im Blute vorhanden. Doch ist Terramycin bei den erwähnten drei Dosierungen auch nach 24 Stunden noch nicht völlig aus dem Blut verschwunden. Fig. 1 zeigt das Verhalten des Terramycinspiegels im Serum als Durchschnitt von je 5 Versuchspersonen berechnet, die per os je eine einmalige Dosis von 0,5 resp. 1,0 und 2,0 gr Terramycin-HCl erhielten. Die dabei erreichten Maximalkonzentrationen im ccm Blut sind in aufsteigender Reihenfolge ungefähr diese: 1,4 mcg, 3,6 mcg, und 5,5 mcg.

In Fig. 2 sind die durchschnittlichen Schwankungen des Terramycinspiegels im Serum von je 3 Versuchspersonen dargestellt, denen Terramycin in Dosen von 0,25 gr, 0,5 gr und 1,0 gr in

Fig. 2

Durchschnittlicher Terramycinspiegel
im Serum nach multiplen peroralen Dosen



6-stündigen Intervallen verabreicht wurde. Der Dosis von 0,25 gr entspricht ein Schwankungsbereich der Konzentration im ccm Blut zwischen 1 und 2 mcg, derjenigen von 0,5 gr ein solcher zwischen 2,1 u. 3,3 mcg u. derjenigen von 1,0 gr ein solcher zwischen 4,4 und 6 mcg. Bei Fortsetzung dieser Medikation zeigt der Terramycinspiegel leicht steigende Tendenz trotz normaler Nierenfunktion. Hingegen wird die Erhöhung der Teildosis über 1,0 gr nicht mit wesentlich höherer Terramycinkonzentration im Blut beantwortet. Sie nähert sich einem gewissen Höchststand, der selten überschritten wird. Der Anteil der Dosis, der nicht resorbiert mit den Faeces ausgeschieden wird, nimmt zu.

Bei rektaler Verabreichung von Terramycin tritt keine Resorption ein. Der größte Teil wird demzufolge oberhalb des Dickdarmes resorbiert (11).

b. Intravenöse Verabreichung: (12, 13)

Eine Stunde nach intravenöser Verabreichung von 250 mg Terramycin sind im Blut 5—10 mcg/ccm vorhanden. Nach 12 Stunden ist diese Konzentration auf 1—5 mcg/ccm gesunken.

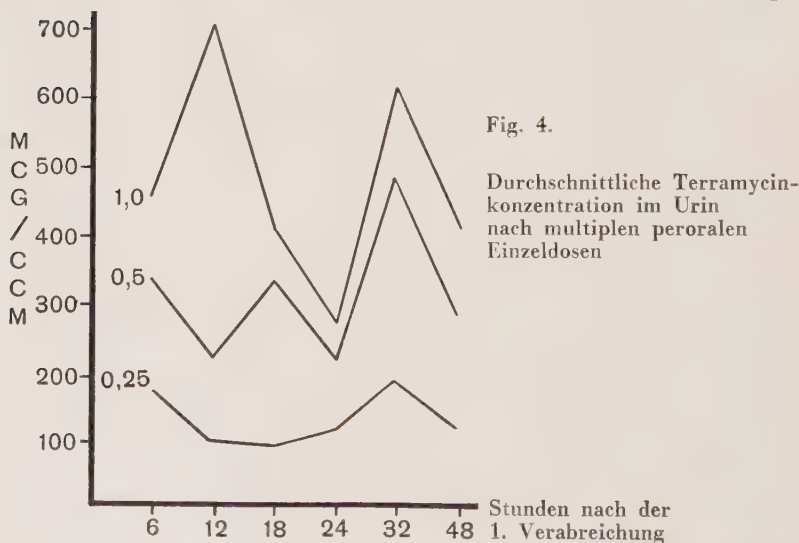
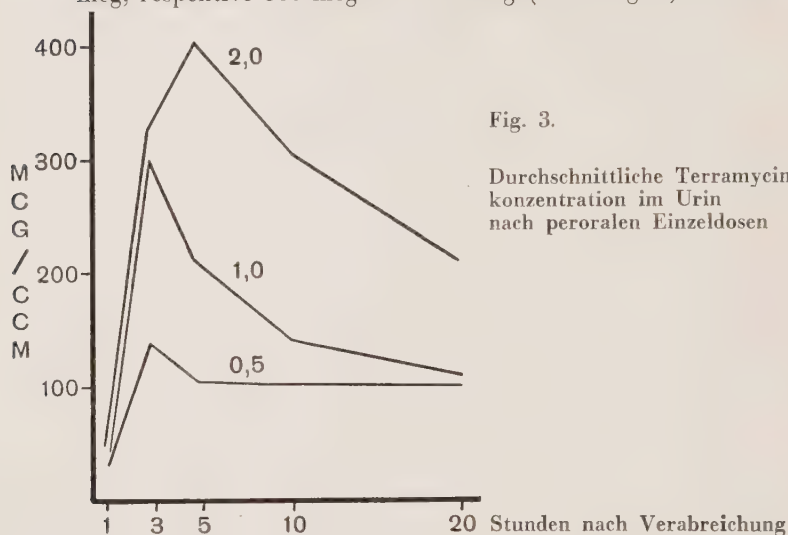
c. Diffusion: (11, 14, 17)

Das Diffusionsvermögen von Terramycin durch verschiedene Membranen des menschlichen Organismus wurde durch folgende Versuche abgeklärt. Im Nabelschnurblut von 4 Neugeborenen wurden 2—4 mcg Terramycin/ccm gefunden. Das gleichzeitig entnommene mütterliche Blut enthielt in jedem Falle 4 mcg Terramycin/ccm nach Einnahme von mindestens 2 Terramycindosen zu 1,0 gr nach Beginn der Wehen. Bei einer Terramycinkonzentration von 2—8 mcg/ccm Serum enthielt die Pleuraflüssigkeit 0,5—1,0 mcg, nach andern Forschern aber bis 2,5 mcg Terramycin/ccm. Demgegenüber konnte Terramycin im Liquor cerebrospinalis nur bei 1 von 6 gesunden Menschen und bei diesem auch nur in Spuren nachgewiesen werden, trotzdem der Terramycinspiegel im Serum zwischen 4 und 8 mcg/ccm schwankte. Bei entzündeten Meningen liegen die Verhältnisse weit günstiger. E. J. Pulaski et al. konnten nämlich nachweisen, daß Terramycin bei Meningitispatienten gut in den Liquor diffundiert und Konzentrationen von 3—4 mcg/ccm erreicht. Bei Patienten mit tuberkulöser Peritonitis und Ascites konnte Terramycin in der Ascitesflüssigkeit in einer Konzentration von 5 mcg/ccm nachgewiesen werden. In der Gelenkflüssigkeit bei einem Fall von Reiter'schem Syndrom fanden sich 2,5 mcg Terramycin/ccm bei einem Terramycinspiegel im Serum von 5 mcg/ccm.

d. Ausscheidung: (9, 11, 15, 16, 17)

Terramycin wird beim Menschen im Urin in biologisch aktiver Form in hohen Konzentrationen ausgeschieden, die ihr Maximum

3—5 Stunden nach der oralen Einnahme erreichen. Die Höchstkonzentrationen betragen dabei nach einer Einzeldosis von 0,5 gr, 1,0 gr und 2,0 gr in gleicher Reihenfolge pro ccm berechnet 140 mcg, respektive 300 mcg und 400 mcg (siehe Fig. 3). In 24 Stunden



den werden bei diesen Dosierungen 95 mg respektive 180 mg und 205 mg im Urin ausgeschieden. Wird Terramycin während 24 Stunden 4 mal in Dosen von 0,25 gr, 0,5 gr und 1,0 gr verabreicht, schwanken die Urinkonzentrationen pro ccm berechnet zwi-

schen 100 und 200 mcg beziehungsweise zwischen 230 und 500 mcg und 300 und 720 mcg während den 36 Stunden nach der zweiten Einnahme (siehe Fig. 4). Nach andern Untersuchern wurden nach Verabreichung von einzelnen und multiplen Dosen per os im Urin Terramycinkonzentrationen zwischen 16 und 512 mcg/ccm gefunden bei einem Terramycingehalt des Serums von 0,5 bis 8 mcg/ccm.

Auch bei starker Niereninsuffizienz mit Oligurie und Retention harnpflüchtiger Stoffe wurden im Urin Terramycinkonzentrationen festgestellt, die weit über der bakteriostatischen Konzentration liegen, die zur Hemmung empfindlicher Keime benötigt werden (16).

Terramycin wird im Magen-Darmkanal nicht vollständig resorbiert, sondern beträchtliche Mengen (ca. 20—30%) werden in biologisch aktiver Form mit den Faeces wieder ausgeschieden, wobei die Resorptions- bzw. Ausscheidungswerte von Terramycin-HCl und Terramycin amphoter vergleichbar sind. Die Terramycinkonzentration im Stuhl beträgt 0,5—4 mg/g bei einer Tagesdosis von Terramycin-HCl zwischen 66 und 87 mg/kg (17).

In der Galle wird Terramycin in 4—8 mal so hoher Konzentration ausgeschieden, wie sie im Blut vorhanden ist.

Ob Terramycin auch ins Sputum gelangt, ist nach den bisherigen Ergebnissen nicht sicher.

5. BAKTERIOLOGISCHES (10, 18—57, 64)

Als Wirkungseinheit von Terramycin wurde 1 mcg der reinen, wasserfreien amphoteren Substanz bestimmt.

Terramycin ist eines der wirksamsten Antibiotika gegen die Großzahl der menschenpathogenen Mikroorganismen. Bei der *in vitro* Prüfung von 454 Stämmen aus bakteriologischem Untersuchungsmaterial isolierter Mikroorganismen fanden Andina und Allemann, daß die Empfindlichkeit gegen Terramycin bei 70,7% gut bis sehr gut war, d.h. daß sie durch Terramycinkonzentrationen von 1 mcg/ccm beziehungsweise von 1,1—5 mcg/ccm gehemmt wurden. Nur 7,6% erwiesen sich als resistent. Andere Untersucher kamen zu ähnlichen Ergebnissen (20). Bei Betracht der minimal hemmenden Konzentration scheint Terramycin gegen grampositive Kokken wirksamer zu sein als gegen gramnegative Bazillen. Wie die *in vitro* und *in vivo* Versuche gezeigt haben, sind die amphotere Form und das Hydrochlorid von gleicher biologischer Wirksamkeit. Substanzen wie Glukose, Natriumchlorid, Cystein-HCl, Glutaminsäure, p-Aminobenzoesäure und Semikarbazid-HCl, die in gewissen Verdünnungen die Wirkung von Penicillin u. Streptomycin hemmen, haben praktisch keinen Einfluß auf Terramycin.

Die folgende Liste gibt eine Uebersicht über das Wirkungsspektrum von Terramycin sowohl *in vitro* (minimal hem-

mende Konzentration) wie in vivo. Da nicht alle Mikroorganismen in vitro und in vivo getestet wurden, noch getestet werden können, ist der Aufstellung zur Vervollständigung des Wirkungsspektrums eine dritte Kolonne beigegeben, die einige orientierende Hinweise zur Terramycin-Therapie beim Menschen gibt. Infolge der Unterschiede der Terramycin-konzentration in den verschiedenen Körperorganen ist es erklärlich, daß sich die in vitro gefundene Empfindlichkeit des Erregers nicht immer ganz mit der therapeutischen Wirksamkeit des Antibiotikums deckt. Ist die am Orte der Infektion erreichte Antibiotikumkonzentration höher als die in vitro gefundene minimale Hemmungskonzentration, so ist der Erreger als empfindlich zu bezeichnen; ist aber die am Orte der Erreger erreichte Antibiotikumkonzentration niedriger als die minimale Hemmungskonzentration in vitro, sind die Keime als resistent zu betrachten.

Wirkungsspektrum von Terramycin (10, 21—54)

I. Grampositive Mikroorganismen

	in vitro	in vivo	Mensch
Bazillus anthracis	+		1
„ subtilis	1—3		+
Clostridium botulinum	1		
„ novyi	1		1
„ perfringens	1		1
„ septicum	1	+	1
„ sporogenes	1		1
„ tetani	1	—	2§
Corynebacterium diphtheriae	1—2		—§
Fusobacterium Plaut-Vincenti			2
Mycobacterium tuberculosis	+		—
Staphylococcus albus	0—1		0—1
„ aureus	0—1		0—1
Streptococcus faecalis	0—1		2
„ pneumoniae	1	+	2
„ pyogenes	1	+	1—2
„ salivarius	1		1

II. Gramnegative Mikroorganismen

Aerobacter aerogenes	0—1		1
Brucella abortus	+		1
„ bronchiseptica	1—3		1—3
„ melitensis	+		1
„ suis	+		1
Donovania granulomatis			1
Eberthella typhosa	1—2 (1)	—	2
Escherichia coli	1—2		1
Haemophilus ducreyi	+		1
„ duplex			+

	in vitro	in vivo	Mensch
Haemophilus influenzae	2	+	1—2
„ pertussis	1	+	1
Klebsiella pneumoniae	1—2	+	1—2
Neisseria catarrhalis	1—2		2
„ gonorrhoeae	1—2		1—2
„ intracellularis	1		2
Pasteurella pestis	1		1
„ tularensis	+		1
Proteus vulgaris	0—3		0—3
Pseudomonas aeruginosa	3—2		0—2
Salmonella choleraesuis	2	+	2
„ enteritidis	1—2	+	2
„ newport	2	+	2
„ schottmülleri	2—3		2
„ typhimurium	1—2	+	2
Shigella dysenteriae	1—2		1—2
„ paradysenteriae	1—2		1—2
„ sonnei	1—2		1—2
Vibrio comma	1		1
III. Spirochaeten			
Leptospira icterohaemorrhagiae u. a.	+		1—2
Treponema pallidum			1
„ pertenue	+		1
„ recurrentis			2
„ vincenti			2
IV. Rickettsien			
Rickettsia akari	+		1
„ burneti	+		1
„ conori	+		1
„ mooseri	+		1
„ provazeki	+		1
„ rickettsi	+		1
„ tsutsugamushi	+	+	1
V. Viren und virusähnliche Erreger			
Chlamydozoon trachomatis			1
Herpes simplex (Erreger des — —)			— *
„ zoster (Erreger des — —)			— *
Influenzavirus			+
Miyagavanella lymphogranulomatis			1
„ psittacosis			1
Virus der Mononucleosis infectiosa			+
Virus der primär atypischen Pneumonie			1
VI. Pathogene Pilze			
Actinomyces hominis	+		1

	in vitro	in vivo	Mensch
VII. Protozoen			
Endolimax nana			2
Entamoeba coli			1
„ histolytica	1		1
Iodamoeba bütschlii			1
Plasmodium falciparum (immaculatum)			+
„ vivax			+
Toxoplasma gondii			+
Trichomonas vaginalis	+		1
VIII. Rundwürmer			
Oxyuris vermicularis			+
Empfindlichkeit in vitro	Wirksamkeit in vivo		
1 = bis 1,0 mcg/ccm	1	= sehr gut wirksam *	
2 = von 1,1 bis 5,0 mcg/ccm	2	= gut wirksam	
3 = von 5,1 bis 50,0 mcg/ccm	3	= schwach wirksam	
0 = resistent	+	= wirksam	
(1) = bei Resistenz gegen	§	= mit Antitoxin	
Streptomycin = 1	*	= in gewissen Fällen; noch umstritten.	

Terramycin schien anfänglich nur gegen die Meerschweinchen- und Mäusetuberkulose wirksam zu sein, wobei es sogar dem PAS und dem Conteben überlegen war. In neuester Zeit konnte aber auch eine bestimmte tuberkulostatische Wirkung am Menschen festgestellt werden, die allerdings derjenigen von Streptomycin und Viomycin nachsteht (30).

Wirkungsmechanismus von Terramycin (10, 25)

Terramycin wirkt primär bakteriostatisch. Mit entsprechend hohen Terramycinkonzentrationen kann auch eine bakterizide Wirkung erzielt werden. Unter bakteriziden Versuchsbedingungen nimmt die Zellzahl in den einen Fällen rasch ab, in andern mehr stufenweise innerhalb von 5—24 Stunden, in jedem Falle aber ohne Auftreten einer Latenzperiode. Demgegenüber geht der bakteriostatischen Wirkung eine Latenzperiode von 5—7 Stunden voraus. Während dieser Zeit bleibt die Zellzahl fast konstant und keine hemmende Wirkung des Antibiotikums ist zu beobachten. Hernach nimmt die Zahl der Mikroorganismen ab. Bei Terramycinhochempfindlichen Mikroorganismen scheint es, daß bei einer gegebenen Konzentration von Terramycin im Nährmedium die Anfangskonzentration der Mikroorganismen innerhalb eines großen Bereiches variiert werden kann, ohne Auswirkung auf die Geschwindigkeit, mit der der Rückgang der Zellenzahl auftritt. Die Zahl der verbleibenden lebensfähigen Zellen hängt von der Anfangskonzentration der Mikroorganismen ab. Bei wenig empfindlichen Mikroorganismen hingegen hängt die Geschwindigkeit des Rückganges der Zellen nicht nur von der vorhandenen

Terramycinkonzentration ab, sondern auch von der Anfangskonzentration der Mikroorganismen. Bei Terramycinkonzentrationen, die unterhalb der bakteriostatischen Schwelle liegen, wird häufig eine verlängerte Verzögerungsperiode beobachtet. Hernach tritt Wachstum in demselben Maße auf wie bei Abwesenheit von Terramycin.

Resistenz: (22, 28, 55)

Das Resistenzverhalten der Mikroorganismen gegen Terramycin folgt dem Penicillintypus, d.h. Resistenzsteigerung wird nur stufenweise über mehrere Kulturen in immer höheren Antibiotikumkonzentrationen erreicht; vollständige Resistenz tritt nie nach einer einzigen Kultur durch einfachen genetischen Wechsel auf, wie dies bei Streptomycin der Fall ist.

Es ist schwer, terramycinempfindliche Mikroorganismen gegen Terramycin resistent zu machen. Einerseits nimmt die bakteriostatische Wirkung von Terramycin in den Nährmedien während der Bebrütung ab, anderseits bleiben die Mikroorganismen trotz fortgesetzter Züchtung in immer höheren Terramycinkonzentrationen entweder gleich empfindlich (*Mycobacterium tuberculosis*) oder sie steigern die Resistenz nur wenig, z.B. *Mycobacterium ranæ*. So konnten nach vierzig solchen Passagen bei 13 von 14 getesteten Stämmen eine Resistenzsteigerung auf das 4 bis 64-fache erzeugt werden.

Das bakteriologische Wirkungsspektrum deckt sich fast vollständig mit dem von Aureomycin. Hingegen ist dasjenige von Chloromycetin nicht von gleicher Ausdehnung, liegt aber innerhalb des Wirkungsspektrums der andern beiden Antibiotika. Im Zusammenhang mit dieser Feststellung steht wohl die für die Therapie wichtige Tatsache, daß zwischen diesen drei Antibiotika eine gekreuzte Resistenz besteht, d.h. Resistenzsteigerung gegenüber dem einen führt zu erhöhter Resistenz gegenüber den andern beiden und umgekehrt. Diese gekreuzte Resistenz ist besonders ausgesprochen zwischen Aureomycin und Terramycin, besteht hingegen nicht im selben Maße zwischen Aureomycin respektive Terramycin einerseits und Chloromycetin anderseits. Gegen Penicillin und Streptomycin resistente Mikroorganismen erweisen sich meistens gegen Terramycin, Aureomycin und Chloromycetin noch voll empfindlich. Umgekehrt kann Resistenzsteigerung gegen Terramycin erhöhte Empfindlichkeit gegen Streptomycin bedeuten und vice versa. Dies dürfte für die klinische Anwendung in gewissen Fällen von Bedeutung sein (16, 23, 56, 57).

6. KLINISCHE INDIKATIONEN: (26, 58—63, 81)

Für die erfolgreiche Behandlung einer Infektionskrankheit sind auch Faktoren mitverantwortlich, die nicht allein von der Empfindlichkeit des Erregers gegen das Antibiotikum abhängen. Zudem kann in Notfallsituationen nicht zuerst das Resultat der bakteriologischen Resistenzprüfung abgewartet werden. Die nachstehende Tabelle gibt daher eine

Übersicht über das Indikationsgebiet von Terramycin nach Fachgebieten geordnet.

Indikationstabelle

a. Innere Medizin

Lobäre Pneumonie und Bronchopneumonie
Atypische oder Viruspneumonie
Friedländerpneumonie
Bronchiektasien, Lungenabszesse, Pleuraempyem
Mischinfektionen der oberen Atemwege, wie Pharyngitis usw.
Sepsis durch Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Kolibazillen und andere Bakterien (Bakteriämie in verschiedenster Form)
Meningitis durch Meningokokken, Streptokokken, Pneumokokken usw.
Subakute bakterielle Endokarditis (Endocarditis lenta)
Erysipel, Lymphangitis
Scharlach, Pertussis
Cholezystitis, Cholangitis, Peritonitis
Gastroenteritiden durch Salmonellen (Typhus, Paratyphus usw.)
Bazilläre Dysenterie
Amöben-Dysenterie
Koli-Infektionen der Harnwege
Bangsche Krankheit, Maltafieber
Tularämie
Q-Fieber, Fleckfieber und andere Rickettsiosen
Leptospirosen
Mononucleosis infectiosa, Lymphoreticulosis benigna (Virus-Kratz-Lymphadenitis)
Aktinomykose

b. Chirurgie — Geburtshilfe — Gynäkologie

Osteomyelitis, Phlegmonen, Gasödem, Malignes Oedem, Karbunkel, Furunkel, Wundinfektionen
Perforationsperitonitiden
Zur antibiotischen Vorbereitung von Operationen im Darmbereich und für Operationsprophylaxe verschiedenster Art
Puerperalsepsis, Endometritis
Fluor vaginalis (falls durch Erreger, wie z.B. Trichomonas vaginalis bedingt)

c. Dermatologie und Venerologie

Akute und penicillinresistente Gonorrhoe
Lues, Lymphogranuloma venereum, Granuloma inguinale
Pyodermien aller Art, Impetigo, Ecthyma, Intertrigo, Erysipel, Pemphigus
Follikulitis, Furunkulose, infizierte Ekzeme
Sekundärinfizierte Dermatomykosen
Aktinomykose

d. Otorhino-laryngologie

Tonsillitis, Peritonsilläre Abszesse, Sinusitis, Mastoiditis, Otitis media, Plaut-Vincentische Angina, Infektionen des äußern Gehörganges, Rhinitis, Pharyngitis usw.

Mononucleosis infectiosa

e. Ophthalmologie

Bakterielle Lid-, Bindehaut- und Hornhautinfektionen aller Art. z.B. Blepharitis, Koch-Weeksche Konjunktivitis, Keratitis, Keratokonjunktivitis, Ulcus serpens, Dacryozystitis

Trachom

Zur Infektionsprophylaxe vor Operationen und bei Entfernung von Fremdkörpern

f. Pädiatrie

Lobäre Pneumonie und Bronchopneumonie, Viruspneumonie

Pertussis, Scharlach

Koli-Infektionen der Harnwege

Gastroenteritis, Säuglings-Sommerdiarrhoe, Stillsche Krankheit,

Pemphigus neonatorum

g. Tropenkrankheiten

Amöbenruhr, Frambösie, Rückfallfieber und andere Rickettsiosen

Es gibt für Terramycin keine spezifische Gegenindikation. Seine Anwendung erwies sich u.a. bei folgenden Krankheiten respektive gegen folgende Krankheitserreger als wirkungslos:

Masern

Pocken

Mumps

Windpocken

Hepatitis epidemica

Trichinose

Poliomyelitis

Helminthen

Lyssa

Intestinalflagellaten

Exanthema subitum

7. NEBENWIRKUNGEN: (12, 17, 23, 26, 27, 57, 61, 65—78)

Wenn die Einführung der Sulfonamide und dann der Antibiotika in die Medizin einerseits viele Probleme in der Behandlung der Infektionskrankheiten zu lösen vermochte, so haben diese Medikamente andererseits aber auch viele neue Fragen auf den Plan geworfen. Im Vordergrund steht die Tatsache, daß ein immer größer werdender Prozentsatz von Mikroorganismen gegen diese neuen Heilmittel resistent wird (66, 67). In erster Linie geht die Frage aber immer auch nach den Nebenwirkungen, die bei der Verabreichung eines Medikaments auftreten können, und deren Kenntnis für den behandelnden Arzt oft von entscheidender Bedeutung ist.

Gegenüber andern Antibiotika zeichnet sich Terramycin durch seine gute Verträglichkeit aus. Auch bei länger dauernder Therapie sind keine Schädigungen irgendwelcher Art an den innern Organen

(Leber, Niere, oder blutbildendes System) zu befürchten (30). Die Blutgerinnung bleibt durch Terramycin unbeeinflusst. Auch zeigt es keine thromboplastische Wirkung. Der Prothrombinspiegel (nach Quick) erleidet sicher bei kurzdauernder Behandlung keine wesentliche Veränderung (74, 75).

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen, die unter einer Terramycinbehandlung auftreten können, betreffen den Verdauungskanal. Sie sind harmlos und treten meist nur vorübergehend auf. Es sind dies neben Sodbrennen, Bauchschmerzen und Abdominalkrämpfen besonders Nausea, Erbrechen und Durchfall, der gewöhnlich in Form von gehäufteren Entleerungen weicher, massiger Stühle auftritt, selten in Form wässriger Stühle. Diese Nebenwirkungen zwingen nur in Ausnahmefällen zur Unterbrechung der Therapie. Sie können sogar unter fortgesetzter Behandlung verschwinden oder sich mildern. Bei Unverträglichkeit kann nach einer Behandlungspause das Antibiotikum ein zweites Mal verabreicht werden, da es dann meist ohne Nebenerscheinungen vertragen wird (vgl. 2. Kapitel, Harntraktinfektionen, Fall 3: 17). Nausea und Erbrechen können leicht vermieden werden, wenn Terramycin zusammen mit einer leichten Mahlzeit, mit Milch oder Joghurt verabreicht wird. Weitere aber viel seltener beobachtete Nebenwirkungen sind Ausfallserscheinungen an Haut und Schleimhäuten. So können während der Terramycinbehandlung Glossitis und Stomatitis, ferner Pruritus, Urtikaria, Erytheme und skarlatiniforme Exantheme auftreten, die zum Teil als Überempfindlichkeitserscheinungen aufzufassen sind. Die Verabreichung hoher Terramycindosen kann gelegentlich zu Schwindelerscheinungen, Sehstörungen und Aufregungszuständen führen. Auch Anorexie, Kopfschmerzen und Mattigkeit sind beobachtet worden. Für die intravenöse Verabreichung von Terramycin ist darauf zu achten, daß die Lösung genügend verdünnt ist, um die Gefahr einer Thrombophlebitis möglichst zu verringern.

Außer diesen Nebenwirkungen, die durch Terramycin selbst bedingt sind, gibt es indirekte Auswirkungen der Terramycin-Therapie, die nahe legen, daß das breite Wirkungsspektrum neben seinem großen Vorteil auch Tücken in sich vereinigt, deren Kenntnis unter Umständen von lebenswichtiger Bedeutung sein kann. Die Abtötung der meisten Keime, die physiologischerweise den menschlichen Organismus bewohnen, hat zwei Folgen:

1. Infolge der Vernichtung der Darmbakterien besonders der Coli-Aerogenes-Flora bleibt die Synthese von Vitaminen, besonders jener des B-Komplexes (nach andern Forschern auch des Vitamin C und K) aus. Dies kann einmal zu Hauterscheinungen wie Rhagaden und Perlèches führen und außerdem zu Störungen in der Hämatopoiese und zu Spontanblutungen Anlaß sein. Auch sprueähnliche Krankheitsbilder können verursacht werden. Die Ansicht,

daß es sich hier um Vitaminmangelerkrankungen handelt, fand ihre Bestätigung durch die erfolgreiche Behandlung mit Vitaminen des B-Komplexes. Doch sind diese Nebenwirkungen selbst bei länger dauernder Terramycin-Behandlung äußerst selten beobachtet worden. Es besteht daher die berechnigte Frage, ob nicht verschiedene andere Faktoren für das Zustandekommen dieser Ausfallerscheinungen mitverantwortlich sind.

2. Infolge natürlicher und erworbener Resistenz gewisser Keime gegen Terramycin kann es dazu kommen, daß einmal unter der Behandlung die resistenten Mikroorganismen herausgezüchtet werden, oder daß ein andermal ein Infektionswechsel stattfindet oder eine Superinfektion auftritt. In die erste Kategorie sind die Fälle von «*Moniliase pulmonaire*» (71) und *Aspergillus-fumigatus*-Pneumonie (72) einzureihen. Diese Infektionen dürften als Resultat einer Störung des Gleichgewichts im natürlichen Antagonismus aufzufassen sein, der unter den Mikroorganismen der physiologischen Flora des menschlichen Organismus besteht, wodurch dem schwächeren Keim ein überbordendes Wachstum ermöglicht wird. Wahrscheinlich ist für die Pathogenität dieser Infektion eine Abwehrschwäche des betroffenen Organismus mitschuldig, da, wie Kligman bemerkt, *Candida albicans* häufig in pathologisch veränderten Geweben wie zerfallenden Karzinomen, alten Kavernen usw. gefunden wird. Unter diesen Umständen erst kann der Saprophyt als Parasit in Erscheinung treten. Als Infektionswechsel sind jene Fälle zu betrachten, bei denen der ursprüngliche Krankheitserreger, der unter der Therapie verschwand, durch einen andern wirteigenen resistenten Erreger durch Einwanderung abgelöst wird. Dies konnte vor allem bei den Infektionen des Harntraktes beobachtet werden, wo besonders bei chronischen Infektionen ein neuer Krankheitskeim wie *Ps. aeruginosa* oder *Proteus vulgaris* u. a. an die Stelle des eliminierten ursprünglichen Erregers traten. Diese Tatsache unterstreicht die Notwendigkeit einer fortgesetzten Kontrolle der bakteriologischen Befunde und die Wichtigkeit der Resistenzprüfungen.

Unter die Gruppe der Superinfektionen sind jene Fälle zu zählen, bei denen unter der Behandlung ein resistenter Krankheitserreger auftritt, der nicht zur Flora gehört, die physiologischerweise im betreffenden Organ vorhanden ist. Hier sind die von Müller und Vogt (70) beschriebenen Genitocruralmykosen und die durch Staphylokokken verursachten Enteritiden und Pneumonien einzureihen (65, 69, 73). Während die erste Komplikation harmloser Natur ist und rasch wieder verschwindet, hat die Staphylokokkeninfektion (meist *Staph. haemolyticus aureus*) zu Todesfällen geführt. Diese fatalen Folgen werden dadurch erklärt, daß die massenhaft gebildeten Exotoxine resorbiert werden, was zu schweren Durchfällen und zu einem peripheren Kreislaufkollaps führt. Diese

Auffassung wird gestützt einmal durch die bakteriologischen Befunde, die terramycinresistente Staphylokokken in Reinkultur ergaben, und dann durch die mikroskopischen Befunde an Leber, Nieren und Herz, wo Nekrosen beobachtet werden können. Ein weiterer Hinweis auf die Richtigkeit der Annahme einer toxischen Ursache für diese Zwischenfälle gibt die von Finnland gemachte Beobachtung von echtem Staphylokokkenscharlach unter der Antibiotikumtherapie (78). Es ist darauf hinzuweisen, daß die Beobachtung über fatale Zwischenfälle unter der Terramycintherapie meist alte Leute betraf, deren allgemeine Abwehr darniederlag. Es scheint, daß bei solchen Patienten dem letalen Ausgang auf keine Weise Einhalt geboten werden kann, sobald die ersten Anzeichen dieser Intoxikation in Erscheinung treten. Demgegenüber vermögen konditionsmäßig besser stehende Patienten nach Ab- oder Unterbruch der Therapie beim Auftreten der ersten Alarmsymptome die drohende Gefahr zu überwinden.

In der amerikanischen Literatur werden Superinfektionen durch Colibazillen, Proteus und Aerobakter und Fälle von Pyocyaneussepsis beschrieben (57).

Diese Erfahrungen lassen erkennen, daß die Behandlung mit einem Antibiotikum, das ein sehr breites Wirkungsspektrum besitzt, besonders bei alten Leuten nicht zu lange ausgedehnt werden soll. Die Anwendung solcher Antibiotika ist voll berechtigt in Notfallsituationen, wo noch keine sichere Diagnose gestellt werden konnte. Sobald wie möglich sollte die Behandlung entsprechend dem Ergebnis der Resistenzprüfung weiter geführt werden.

8. DOSIERUNG: (12, 13, 17, 26, 27, 65, 79, 80)

Perorale Verabreichung:

- a. Erwachsene: 25 mg/kg oder 1 Kapsel à 250 mg/10 kg Körpergewicht und Tag ist die entsprechende Dosis für die meisten Infektionskrankheiten. Dies ergibt eine Tagesdosis von 1,5 bis 2,5 gr, die aufgeteilt in Einzeldosen in sechsständigen Intervallen verabreicht wird. Zur Einleitung einer Stoßtherapie in ganz schweren Fällen ist es empfehlenswert, die Dosis auf 50 mg/kg zu steigern.
- b. Kinder: Für Säuglinge und Kleinkinder genügt für gewöhnlich eine Dosis von 25 mg/kg Körpergewicht und Tag. Eine Erhöhung der Dosis auf 40 mg/kg und Tag ist bei schweren Fällen angezeigt.

Am besten wird Terramycin mit einer leichten Mahlzeit eingenommen. Die Verabreichung mit kalter pasteurisierter Milch oder Joghurt ist bei Patienten zu empfehlen, deren Magen ziemlich empfindlich ist. Dadurch kann den lästigen Nebenerscheinungen wie Nausea und Erbrechen gut gesteuert werden. Diese Verabreichungsart hat keinen Einfluß auf den Terramycinspiegel im Serum, während Aluminiumhydroxyd die Resorption herabsetzt (17).

Nach Auftreten einer Besserung kann die Initialdosis auf $\frac{2}{3}$ bis die Hälfte herabgesetzt werden. Die Behandlung soll aber nach Entfieberung noch über zwei weitere Tage fortgesetzt werden.

Intravenöse Verabreichung:

- a. Erwachsene: Für die meisten Infektionskrankheiten reicht 0,5 bis 1,0 gr in zwei Dosen alle 12 Stunden verabreicht aus. Muß die Dosis erhöht werden, sollen höchstens 2 gr pro Tag gegeben werden.
- b. Kinder: Für Säuglinge und Kleinkinder beträgt die Tagesdosis 10 bis 20 mg/kg Körpergewicht aufgeteilt für zwei Verabreichungen.

Terramycin - intravenös darf nur in die Vene gespritzt werden, nie intramuskulär oder subcutan. Die Injektionsflüssigkeit—Terramycin wird in steriler Glukose- oder NaCl-Lösung aufgelöst — soll nicht mehr als 5 mg/ccm enthalten. Höhere Konzentrationen verursachen gerne eine Thrombophlebitis. Am besten eignet sich daher für die intravenöse Anwendung eine Tropfinfusion. Die frisch bereitete Injektionslösung von pH 9,0 bis 9,1 ist im Kühlschrank für mindestens 72 Stunden haltbar. Sobald wie möglich soll die intravenöse auf die perorale Verabreichungsart umgestellt werden.

ZUSAMMENFASSUNG I

Terramycin, ein Antibiotikum mit breitem Wirkungsspektrum, ist in trockenem Zustand praktisch unbeschränkt haltbar.

In den Tierversuchen erwies sich Terramycin als ein Antibiotikum von sehr geringer Toxizität. Sowohl bei peroraler, wie bei subcutaner und intravenöser Verabreichung führten Mengen, die das vielfache der therapeutisch notwendigen Dosen betragen, zu keinen toxischen Reaktionen (vgl. S. 1,3). Für die gute Verträglichkeit von Terramycin gegenüber von Geweben und Flüssigkeiten des lebenden Organismus wird sein hoher Gehalt an Hydroxylgruppen und das Fehlen einer Nitro-phenolgruppe als verantwortlich angesehen.

30 Minuten nach peroraler Aufnahme ist Terramycin im Blute nachweisbar und erreicht nach 2 bis 4 Stunden das Maximum der Konzentration. Nach 6 Stunden beginnt der Terramycinspiegel langsam zu sinken. So ergibt sich ein praktisches Medikationsintervall von 6 Stunden, um eine gleichmäßige Konzentration im Blut aufrecht zu erhalten. Bei größeren Einzeldosen kann das Intervall entsprechend auf 8 bis 12 Stunden verlängert werden. Als Einzeldosis sollten aber nie mehr als 2 gr verabreicht werden. Bei der intravenösen Verabreichung ist das Medikationsintervall 12 Stunden. Bei rektaler Verabreichung tritt keine Resorption ein.

Terramycin gelangt mit dem Blutstrom in alle Organe und Körperflüssigkeiten, wo es zum Teil in höherer Konzentration als im Blute

selbst nachweisbar ist. Es diffundiert sehr gut durch die Plazenta und in die Gelenkflüssigkeit, hingegen weniger gut in die Pleuraflüssigkeit. Bei entzündeten Meningen tritt Terramycin in therapeutisch wirksamen Mengen auch in den Liquor cerebrospinalis über.

Terramycin wird im Urin, in der Galle und im Stuhl in sehr hohen Konzentrationen ausgeschieden und zwar in biologisch aktiver Form. Es ist nicht sicher, ob Terramycin auch ins Sputum gelangt.

Eine Einheit Terramycin ist festgelegt als 1 m c g (8) der reinen, wasserfreien amphoteren Substanz.

Das Wirkungsspektrum von Terramycin umfaßt die Großzahl der gram-positiven und gram-negativen Mikroorganismen, sowohl Aerobier wie auch Anaerobier, ferner verschiedene Spirochäten, die meisten Rickettsien, einige der größeren Virusarten, mehrere Protozoenarten, von den Pilzen unter anderen den *Actinomyces hominis* und von den Rundwürmern den *Oxyuris vermicularis*.

Terramycin erleidet keine Einbuße in seiner Wirksamkeit durch den Kontakt mit dem Blutserum. Es ist auch nicht beobachtet worden, daß Terramycin durch die Fermente des Magen-Darm-Kanales oder durch die Angriffe der Mikroorganismen namhaft inaktiviert wird. Gegen pH-Änderungen ist es unempfindlich.

Terramycin wirkt primär bakteriostatisch, in hohen Konzentrationen aber auch bakterizid, wenn die Anzahl der Mikroorganismen genügend klein ist. Das Resistentwerden der Mikroorganismen gegen Terramycin folgt dem Penicillintyp. Es ist schwierig, experimentell die Resistenz der Mikroorganismen gegen Terramycin zu steigern.

Unter den Antibiotika Terramycin, Aureomycin und Chloromycetin besteht eine gekreuzte Resistenz, welche zwischen Aureomycin und Terramycin viel ausgesprochener ist als zwischen Chloromycetin und Terramycin respektive Chloromycetin und Aureomycin. Gegen penicillin- und streptomycin-resistente Mikroorganismen sind diese Antibiotika aber meistens noch voll wirksam.

Entsprechend dem ausgedehnten bakteriologischen Wirkungsspektrum ist auch das Indikationsgebiet von Terramycin sehr groß. Es umfaßt die meisten sogenannten Erkältungskrankheiten, die Infektionen der Gallen- und Harnwege und des Verdauungskanales. Terramycin ist auch bei den Septikämien verschiedenster Ätiologie wirksam. Ferner können mit Terramycin die meisten Infektionen aus dem Gebiete der Chirurgie, Geburtshilfe und Gynäkologie, der Dermatologie und Venerologie, der Oto-rhino-laryngologie und der Ophtalmologie wie auch mehrere Tropenkrankheiten beherrscht werden. Unwirksam erwies es sich bei den durch die kleinsten Virusarten hervorgerufenen Infektionskrankheiten und bei den meisten Wurmkrankheiten.

Die verursachten Nebenwirkungen sind meist harmloser Natur. Sie betreffen zum weitaus größten Teil den Verdauungstrakt. Es sind dies Nausea, Erbrechen und Durchfall. Die ersten beiden lassen sich leicht vermeiden durch die gleichzeitige Verabreichung einer leichten Mahlzeit, von Milch oder Joghurt. Auch verschiedene harmlose Hauterscheinungen sind beobachtet worden. Als Ursache mag teils eine Allergie, teils ein Vitaminmangel oder teils auch eine Superinfektion in Frage kommen. Dafür, daß unter der Terramycintherapie Todesfälle auftraten, fällt das Antibiotikum als direkte Ursache außer Betracht. Es wird durch sein breites Wirkungsspektrum gleichsam zum Platzhalter für eine Superinfektion durch einen resistenten Keim. Dieser ist dann infolge seiner starken Exotoxinbildung für die beobachteten fatalen Zwischenfälle verantwortlich.

Für die meisten Infektionskrankheiten ist 25 mg/kg Körpergewicht und Tag die entsprechende Dosis. Bei schweren Fällen soll die Dosis auf 50 mg/kg und Tag, für Säuglinge und Kleinkinder auf 40 mg/kg gesteigert werden.

Bei intravenöser Verabreichung soll die Tagesdosis von 0,5 bis 1,0 gr in zwei Gaben alle 12 Stunden verabfolgt werden. Die intravenöse Tagesdosis soll 2,0 gr nicht überschreiten. Für Säuglinge und Kleinkinder genügt eine Tagesdosis von 10 bis 20 mg/kg Körpergewicht.

Klinischer Teil

Da seit den ersten klinischen Versuchen mit Terramycin im Januar 1950 bereits ein großes Schrifttum vorliegt, soll hier nur anhand von Einzelbeispielen die Besonderheit des Mittels bei einigen infektiösen Krankheitsgruppen hervorgehoben werden, und zwar soll im Folgenden über Ergebnisse berichtet werden, die wir bei 46 Krankheitsfällen an der medizinischen Klinik St. Gallen erzielten.

In allen Fällen wurde Terramycin als Hydrochlorid per os verabreicht. Während die Erwachsenen die jeweilige Tagesdosis in Einzelgaben zu 0,5 gr (2 Kapseln à 250 mg) in regelmäßigen Zeitabständen über 24 Stunden verteilt erhielten, betrug bei Kindern bis zu 12 Jahren die Einzeldosis 1 Kapsel à 250 mg, zum Teil auch 1 Kapsel à 100 mg.

Die therapeutische Wirksamkeit wurde hauptsächlich anhand des Temperaturverlaufes und der bakteriologischen Befunde beurteilt. Erst wo dies nicht genügte, wurden andere Möglichkeiten der Beurteilung zu Rate gezogen.

1. Primäre Viruspneumonien:

Bei allen 8 Fällen konnte ein sehr guter, prompter Effekt nachgewiesen werden (82, 83).

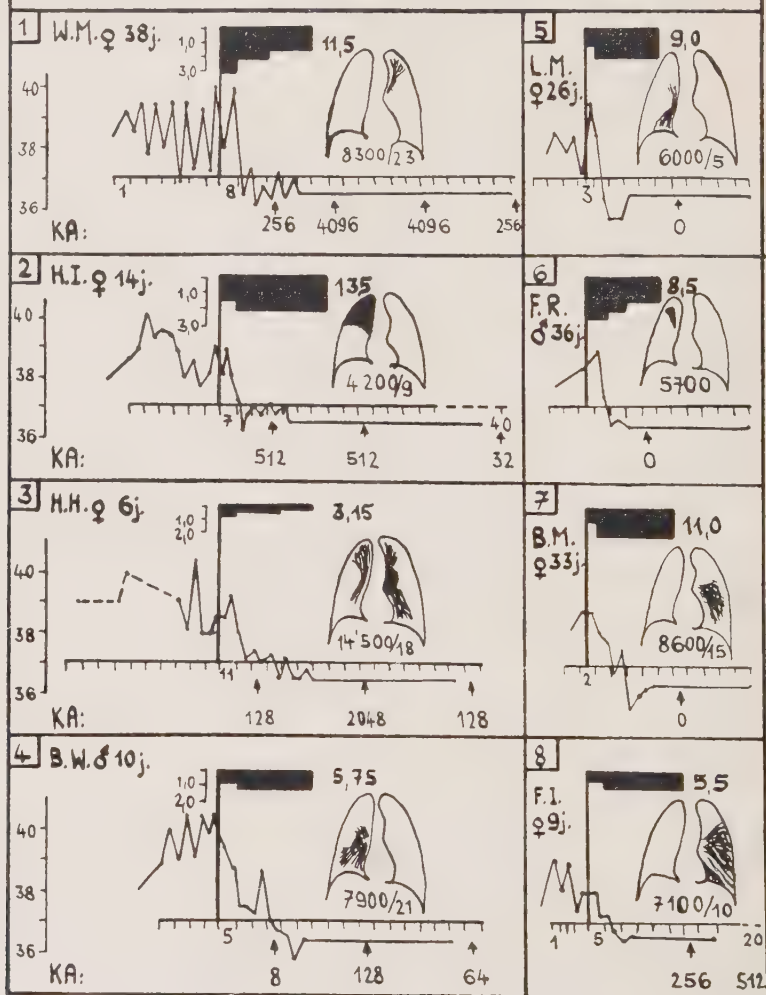
Fall 1. W. M. ♀ 35j. J. Nr. 699/1950. Pat. erkrankte akut mit 39,3° C Temp., leichtem Reizhusten, ohne klinisch und röntgenologisch (röntg.) feststellbaren Organbefund. Die zwischen 39,2 und 39,9° C schwankenden Abendtemperaturen blieben durch Penicillin und Salicylsäurepräparate unbeeinflusst. Klinik-eintritt am 8. Krankheitstag (Krt.) mit 40° C Temp., auskultatorisch (ausk.) feinen feuchten Rasselgeräuschen (RG) über dem li Obergeschoss, röntg. ausgedehnten fleckigen Verschattungen des li Oberfeldes. Kälteagglutination (KA) am 11. Krt. 1:256, Komplementbindungsreaktion auf Q-fever (KBR-Qf) neg.

Therapie: Beginn am 8. Krt. mit 3 gr Terramycin, dann 2 Tage 2 gr und 3 Tage 1,5 gr, total 11,5 gr. Kritische Entfieberung innerhalb 12 Stunden von 40° auf 36,3° C mit zwei abendlichen subfebrilen Nachzacken am 2. und 4. Therapietag (Siehe Fig. 1, Nr. 1).

Wirkung: Prompte Entfieberung auf Terramycin.

Nebenwirkungen: Brechreiz am 1. und 4-maliges Erbrechen am 2. Therapietag. Vermehrte Entleerung weicher Stühle ab 6. Therapietag.

Primäre Virus-Pneumonien



Figur 1: Thoraxschema = Röntgenbefund am Tage des Behandlungsbeginnes; darunterstehende Zahl = Leukozytenzahl/stabkernige in % am Therapiebeginn. KA = Kälteagglutination. Zahl bei Therapiebeginn = Krankheitstag.

Fall 2. H. I. ♀ 14j. J. Nr. 1021/1950. Das Mädchen erkrankte mit Müdigkeit, Kopfweh, Husten und Temp. von 38,7° C, die auf 3 mal 300 000 OE Penicillin nicht zurückging. Klinikeintritt am 7. Krt., wo sich bei 39° C Fieber über dem rechten Obergeschoss eine relative Dämpfung und darüber abgeschwächtes Bronchialatmen aber keine RG nachweisen liessen. Durchleuchtung: Homogene Verschattung der ganzen rechten Spitze und des Oberfeldes, die basal von einer nach oben konvexen Bogenlinie begrenzt war. KA am 10. Krt. 1:5 12. KBR-Qf neg.

Therapie: Am 7. Krt. erhielt Pat. 1,5 gr Terramycin und über 6 weitere Tage je 2 gr, total 13,5 gr. Kritische Entfieberung innerhalb 12 Stunden von 39° auf 36,2° C (Siehe Fig. 1, Nr. 2).

Wirkung: Eindeutiger Therapieeffekt durch Terramycin.

Nebenwirkungen: Keine.

Fall 3. H. H. ♀ 5j. J. Nr. 1151/1950. Die Kleine wurde müdig, hustete und hatte Fieber, das zwischen 39° und 40° C schwankte. Sulfonamide wurden erfolglos verabreicht. Der Arzt stellte am 4. Krt. einen bronchitischen Befund und am 7. Krt. eine langsam sich ausbreitende Pneumonie rechts fest. Trotz 22 gr Sulfadimethylpyrimidin und 600 000 OE Penicillin Verschlechterung des Zustandes. Unter Cyanose tritt ein Erregungszustand mit Kopfweh ohne Meningismus auf. Am 11. Krt. Einweisung in die Klinik in bedrohlichem Zustand: Cyanose, Tachypnoe, Sopor abwechselnd mit übertriebener Lebhaftigkeit, Karcheln, Husten ohne Auswurf; relative Dämpfung beidseits hinten über Spitze und Basis der Lungen, massenhaft feuchte RG und Bronchialatmen. Leichte Verstopfung. Röntg. kleinfleckige bronchopneumonische Infiltrate in beiden Lungen. KA am 12 Krt. 1:128; Kahnsche Reaktion leicht pos., 7 Tage später wieder neg.

Therapie: Beginn am 11. Krt. mit 0,75 gr Terramycin, dann 3 Tage 0,6 gr und 2 Tage 0,3 gr, total 3,15 gr. Entfieberung von 39,2° auf 37,2° C am 2. Behandlungstag. (Siehe Fig. 1, Nr. 3).

Wirkung: Wohl lebensrettende Wirkung von Terramycin.

Nebenwirkungen: Erbrechen am 1. und 4. Therapietag.

Fall 4. B. W. ♂ 10j. J. Nr. 334/1950. Krankheitsbeginn mit 39° C Temp., rauhem Husten mit schleimigem Auswurf. Trotz Verabreichung von Sulfadimethylpyrimidin und Penicillin weiterer Temperaturanstieg auf 40,6° C. Einweisung am 4. Krt. mit relativer Dämpfung über rechter Lungenbasis, vielen feuchten RG bei bronchovesikulärem Atmen. Röntg. mittelfleckiges Infiltrat im rechten Lungenunterfeld. Der Titer der KA stieg von 1:8 am 8. Krt. auf 1:128 am 14. Krt. KBR-Qf neg. Im Sputum mässig zahlreiche Mischflora und wenig Pneumokokken.

Therapie: Am 5. Krt. 0,75 gr Terramycin und über 5 weitere Tage je 1,0 gr, total 5,75 gr. Entfieberung von 39,5° auf 37,5° C mit febriler Temperaturzacke von 38,7° C am 3. Therapietag, nachher afebril (Siehe Fig. 1, Nr. 4).

Wirkung: Etwas verzögerter Therapieeffekt bei einer wahrscheinlich mischinfizierten Viruspneumonie.

Nebenwirkungen: Erbrechen am 2. und 3. Therapietag.

Fall 5. L. M. ♀ 26j. J. Nr. 1215/1950. Pat. erkrankte mit leichtem Schnupfen, leichtem Hustenreiz und Temp. von 38,5° C, die am 3. Krt. auf 39,6° C anstieg. Kein physikalischer Lungenbefund. Röntg. bandförmige Verschattung reparakardial. KA (10. Krt.) und KBR-Qf neg. Aus klinischem Bild und Krankheitsverlauf wurde die Diagnose Viruspneumonie gestellt.

Therapie: Am 3. Krt. 1 gr Terramycin, und die folgenden 4 Tage je 2 gr, total 9 gr. Kritischer Temperaturabfall von 39,6° C auf 36,3° C innerhalb 12 Stunden (Siehe Fig. 1, Nr. 5).

Wirkung: schlagartiger Therapieeffekt durch Terramycin.

Nebenwirkungen: keine.

Fall 6. F. R. ♂ 36j. Erkrankung 8 Tage nach Kontakt mit einem Knaben, der an einer Viruspneumonie erkrankt war, mit Müdigkeit, Frösteln, Myalgien, benommenem Kopf, aber kein Kopfweh, Lichtscheu. Am nächsten Tage große Schwäche, leichte Rhinitis, Husten und besonders Hustenreiz, spärlicher Auswurf, Appetitlosigkeit und Temp. von 38,3° C. Röntg. flaves, keilförmiges Infiltrat vom re obern Hiluspol gegen Clavicula ziehend.

Therapie: Am 1. Tag 1 gr Terramycin, am 2. Tag 2,5 gr, am 3. Tag 2 gr, und am 4. u. 5. Tag je 1,5 gr, total 8,5 gr. Nach anfänglichem Temperaturanstieg auf 38,9° C kritischer Abfall auf 36,4° C innerhalb 24 Stunden. Am 4. Krt. wieder beschwerdefrei, Appetit gut, aber noch stark ermüdbar. KA neg. (Siehe Fig. 1, Nr. 6).

Wirkung: prompter therapeutischer Erfolg.

Nebenwirkungen: ab 5. Krt. vermehrte Entleerung weicher Stühle.

Fall 7. B. M. ♀ 33j. J. Nr. 926/1950. Mutter von B. W. fühlte sich müde, hatte Schweregefühl in den Gliedern, Husten und krampfartige Schmerzen in der untern Sternalgegend. Am nächsten Tag Klinikeintritt mit Reizhusten, Kopfweh, Frösteln, schlechtem Appetit und Temp. von 38,7° C. Ueber li Lungenmittelgechoß relative Dämpfung und mäßig viele feuchte RG. Röntg. ausgedehnte, fleckige zum Teil konfluierende Verschattungen im li Mittelfeld. KA neg. Das klinische Bild und der Umstand, daß das Söhnchen von einer ähnlichen fieberhaften Erkrankung mit pos. KA befallen worden war, führten zur Diagnose Viruspneumonie.

Therapie: Am 1. Tag 1 gr Terramycin, dann 5 weitere Tage je 2 gr, total 11 gr. Prompte Entfieberung innert 48 Stunden. (Siehe Fig. 1, Nr. 7). Trotz Ausdehnung des röntg. Befundes auf das li Unterfeld am 2. Therapietag, fühlte sich Pat. wohler. Das Kopfweh war verschwunden und tags darauf begannen sich die Verschattungen streifig aufzulockern. Die Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG) ging innerhalb von 8 Tagen von 40/64 auf 9/25, und die stabkernigen Leukozyten von 15 auf 6% zurück.

Wirkung: verzögerter aber doch eindeutiger therapeutischer Erfolg.

Nebenwirkungen: keine.

Fall 8. F. I. ♀ 9j. J. Nr. 849/1951. Das Mädchen erkrankte mit trockenem Husten, Kurzatmigkeit und Temp. von 39,2° C, die penicillinresistent war. Klinikeintritt am 5. Krt. mit 38° C Temp. Relative Dämpfung über li Mittel- und Untergeschoß, darüber abgeschwächtes und zum Teil verschärftes Vesikuläratmen; pleuritiches Reiben in hinterer Axillärlinie. Röntg. ausgedehnte, ziemlich homogene Verschattung des li Mittelfeldes, Verziehung des Mediastinums nach li. Der Titer der KA stieg von 1:256 am 11. Krt. auf 1:512 am 20. Krt.

Therapie: Am 5. Krt. 0,5 gr Terramycin und an 5 weiteren Tagen je 1,0 gr, total 5,5 gr. Entfieberung innerhalb 24 Stunden. (Siehe Fig. 1, Nr. 8).

Wirkung: prompter Therapieeffekt durch Terramycin.

Nebenwirkungen: keine.

Epikrise:

a. **Therapeutische Resultate:** Bei 8 Erkrankungen an primärer Viruspneumonie (sog. primär atypische Pneumonie) von Patienten verschiedenen Alters, trat in 3 Fällen Entfieberung innerhalb 12 Stunden ein, in je 2 Fällen innerhalb 24 und 48 Stunden und einmal am 3. Tag. Nicht nur prompte Entfieberung sondern auch rasche Ent-

giftung war stets zu konstatieren. Terramycin erwies sich bei früher oder etwas späterer Einsetzung als gutes Antibiotikum, das den andern modernen Antibiotika gleichstand.

- b. Nebenwirkungen: Von den 8 mit Terramycin behandelten Patienten ertrugen 4 das Medikament ohne Nebenwirkungen, bei 2 weiteren verursachte es Erbrechen und bei je einem Durchfall respektiv Durchfall und Erbrechen.

2. Q-Fieber-Pneumonien und Q-Fieber-Cephalgien: (84)

Fall 1. D. B. ♀ 25j. Erkrankung mit Unwohlsein, heftige Kopfschmerzen, Temp. zwischen 38° und 39,9° C, Auftreten von Husten, Stechen in der Brust li, Brechreiz, am 5. Krt. pneumonischer Befund über li basalen Lungengeschoß und Einsetzen der

Therapie: 2 mal 0,5 gr Terramycin, wovon die zweite Dosis erbrochen wird, effektive Totaldosis 0,5 gr. Temp. fällt kritisch ab von 39,9° C am Abend des Behandlungstages auf 37° C am folgenden Morgen und bleibt innerhalb der Norm. KBR - Qf am 21. Krt. 1:80. (Siehe Fig. 2, Nr. 1).

Wirkung: schlagartiger therapeutischer Erfolg mit Terramycin.

Nebenwirkungen: bei bestehendem Brechreiz Erbrechen.

Fall 2. T. N. ♀ 14j. J. Nr. 848/1950. Pat. fühlte sich etwa 11 Tage nach Heimkehr aus einem Ferienlager, wo er auf Stroh geschlafen hatte, nicht wohl, bekam Kopfweh über Stirn und Schädeldach. Nach unruhiger Nacht mit starkem Schweißausbruch neben Kopfweh, Genickschmerzen, Halsweh, Reizhusten, Temp. 39,4° C. — Obstipiert. — Klinikeintritt am 2. Krt. mit Husten. Nackensteifigkeit, Enanthem der Mundschleimhaut und des weichen Gaumens, Temp. 38,8° C, auskultatorisch kein pathologischer Lungenbefund zu erheben, röntg. aber flau. fleckige teils konfluierende Verschattungen im li Mittelfeld. KA am 3. Krt. 1:16; KBR - Qf am 9. Krt. 1:320, am 18. und 24. Krt. wieder neg. Heterophile Antikörperbindung nach Haganatziu-Deicher am 11. und 22. Krt., Agglutination auf Leptospiren am 10. Krt. neg. WaR am 3. Krt. neg. Liquorbefunde: am 3. Krt. nur Druckerhöhung auf 270mm H₂O, am 7. Krt. Druck und Eiweißverhältnisse normal, Pleocytose 29/3. Diagnose: Q - Fieber-Pneumonie mit Meningitis serosa und Enanthem.

Therapie: Vom 3. Krt. an 2 gr Terramycin während 4 Tagen und die folgenden 2 Tage 1,5 gr, total 11 gr. Kritische Entfieberung in 24 Stunden mit abendlicher subfebriler Nachzacke am 2. Therapietag (Siehe Fig. 2, Nr. 2), dann fieberfrei; vom 13. Krt. an war Pat. beschwerdefrei. Am 21. Durchleuchtungsbefund neg.

Wirkung: Eindeutiger Therapieerfolg mit Terramycin.

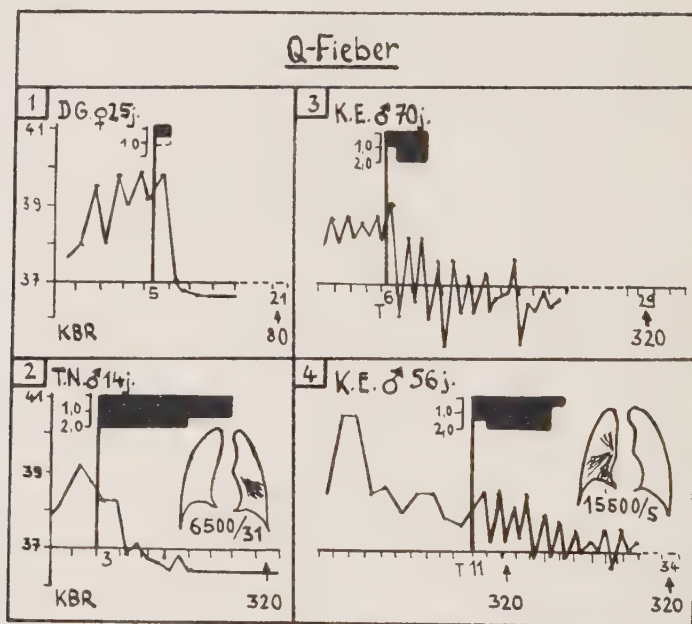
Nebenwirkungen: keine.

Fall 3. K. E. ♀ 70j. Akute Erkrankung mit Schüttelfrost und Fieber bis 38,8° C, starken Kopfschmerzen und Inappetenz. Die Temp. zeigte die nächsten 4 Tage eine Continua zwischen 38,1° und 39,1° C. Auftreten von Reizhusten. Penicillin ohne Einfluß auf die Temp. Am 5. Krt. pneumonischer Befund über basalem Lungengeschoß re, Thrombophlebitis li Bein, Arrhythmia absoluta. KBR - Qf am 29. Krt. 1:320.

Therapie: Am 5. Krt. 1 gr Terramycin und je 2 gr die beiden folgenden Tage, total 5 gr. Kritische Entfieberung von 39,1° auf 36° C am 2. Therapietag, aber gleich wieder Anstieg der Temp. auf 38,2° C am gleichen Abend infolge Embolie und Lungeninfarkt. Bei afebrilen Morgentemp. waren über 8 Tage abendliche subfebrile Zacken bis 37,7° C zu verzeichnen, dann afebril (Siehe Fig. 2, Nr. 3).

Wirkung: Therapeutische Wirksamkeit von Terramycin bei Q-Fieber, nicht dagegen auf Thrombophlebitis und Infarktfieber.

Nebenwirkungen: unbekannt.



Figur 2: Thoraxschema = Röntgenbefund am Tage des Behandlungsbeginnes; darunterstehende Zahl = Leukozytenzahl/stabkernige in % am Therapiebeginn. KBR = Komplementbindungsreaktion auf Q-Fieber. Zahl bei Therapiebeginn = Krankheitstag. T = Auftreten der Thrombophlebitis. [] = Erbrochener Dosisanteil

Fall 4. K. E. ♂ 56j. J. Nr. 1269/1950/55/1951. Pat. erkrankte akut mit Schüttelfrost, Husten mit Auswurf, Stechen auf der re Brustseite, starkem Kopfweh und Lichtscheu. Die Temp. stieg in der Folge auf 40,5° C an und blieb gegen Penicillin und Sulfa-dimethylpyrimidin resistent. Auftreten von Zeichen einer diffusen Bronchitis. Agglutination auf Paratyphus B und Bang am 5. Krt. neg. Zustand bis 7. Krt. gleichmäßig, dann langsamer Temp.-abfall bis auf 37,6° C am 10. Krt.

Klinikeintritt am 11. Krt. mit erneut 38,5° C Temp., schmerzgehemmter Atmung, Husten mit spärlichem Auswurf, relativer Dämpfung über dem re Unterschenkel vorn, reichlich feuchten RG, geringer pleuraler Reaktion, Druckdolenz über dem Verlauf der re Vena saphena magna. Röntg.: handtellergroße, ziemlich massive, unscharf begrenzte Verschattung im re Lungenunterfeld. Es handelte sich um einen Lungeninfarkt als Q-Fieberkomplikation. KBR-Qf am 13. Krt. 1:320, KA wie WaR und Widalische Agglutination neg.

Therapie: Am 11. Krt. 1,5 gr Terramycin, dann 4 Tage je 2 gr und 1 Tag 0,5 gr, total 10 gr. Der Temperaturverlauf der Infarktpneumonie zeigte während der ganzen Behandlungsdauer remittierenden Charakter, erreichte die Norm erst 2 Tage nach Therapieende, um nachher noch während 3 Tagen subfebrile Zacken bis 37,6° C zu machen und dann über 18 Tage an der 37° Grenze zu schwanken mit gelegentlichem Darüber-

schossen. Trotzdem entschiedene Besserung des Allgemeinbefindens innerhalb 5 Tagen während der Therapie. Während die pulmonalen Erscheinungen röntg. noch am 35. Krt. nachweisbar waren, konnte auskultatorisch kein Befund mehr erhoben werden (Siehe Fig. 2, Nr. 4).

Wirkung: Eine antibiotische Wirksamkeit von Terramycin auf den Krankheitserreger ist anzunehmen, da bei unbehandelten Fällen gewöhnlich gleiche Zeit nach Abklingen der Temp. noch subjektive Beschwerden das Allgemeinbefinden zu beeinträchtigen pflegen; dagegen war die Infarktpneumonie nicht sicher beeinflußt.

Nebenwirkungen: am 3. Therapietag etwas Durchfall.

Fall 5. K. L. ♀ 49j. Akute Erkrankung mit über 40° C Fieber, aber keine starken Kopfschmerzen. Am folgenden Tage wurde ein auf Pneumonie verdächtiger Befund auf der re Thoraxseite erhoben.

Therapie: Am 3. und 4. Krt. je 2 gr Terramycin und am 5. Krt. 1 gr, total 5 gr. Fieberfreiheit ab 4. Krt. KBR-Qf am 31. Krt. 1:80.

Wirkung: prompter Therapieerfolg.

Nebenwirkungen: unbekannt.

Fall 6. B. E. ♀ 65j. Pat. suchte den Arzt im Anschluß an grippalen Infekt auf wegen starken Kopfschmerzen, hatte weder Temp. noch Husten.

Therapie: Ueber einen Tag verteilt 4 mal 2 Kapseln Terramycin à 250 mg, total 2 gr. Anderntags Kopfweh wie weggeblasen. KBR-Qf später 1:320.

Wirkung: schlagartiger therapeutischer Erfolg durch Terramycin bei Q-Fieber-Cephalgie.

Nebenwirkungen: unbekannt.

Epikrise:

a. **Therapeutische Resultate:** Bei 4 Fällen von Q-Fieber-Pneumonie wirkte Terramycin sehr gut mit prompter Entfieberung innert 12—24 Stunden. Auf eine sekundäre Infarktpneumonie war in 2 Fällen kein Effekt zu sehen. Hingegen zeigte es einen schlagartigen Erfolg bei einer Q-Fieber-Cephalgie. Es kann besonders hervorgehoben werden, daß bei jener Patientin, die innerhalb von 12 Stunden entfieberte, 0,5 gr Terramycin genügte, um die Krankheit völlig abzustoppen. Die Wirkung von Terramycin bei Q-Fieber deckt sich mit dem an unserer Klinik vom Aureomycin gesehenen guten Entfieberungseffekt.

b. **Nebenwirkungen:** Ein Patient ertrug das Medikament ohne Nebenwirkungen, bei einem zweiten führte es zu Erbrechen und bei einem dritten zu Durchfall. Von den übrigen 3 Patienten ist nicht bekannt, ob Terramycin Nebenwirkungen verursachte oder nicht.

3. Pneumonie bei Mononucleosis infectiosa:

B. W. ♀ 27j. J. Nr. 11/77/1950. Pat. erkrankte mit Müdigkeit und Katarrh; später Auftreten von Halsweh, Kopfweh, und am 4. Krt. von Fieber bis 39° C, das durch Schwitzkuren, nicht aber durch Sulfadimethylpyrimidin heruntergedrückt werden konnte. Klinikeintritt am 10. Krt. mit 37,8° C Temp., geröteten und geschwellenen Tonsillen, li mit gelben Pfröpfen, vergrößerten und dolenten Kieferwinkeldrüsen; auskultatorisch und röntg. ohne pathologischen Lungenbefund. Der Tonsillenabstrich zeigte im

direkten Abstrich neben gram-positiven Kokken fusiforme Stäbchen, in der Kultur wuchsen anhämolitische Streptokokken und Saprokokken. Im Blutbild 21% atypische monozytenähnliche Lymphozyten. Diagnose: Mononucleosis infectiosa. Trotz Penicillin stieg die Temp. 2 Tage auf 39,5° C an und fiel am 4. Behandlungstag auf 38,4° und 37° C ab. Nächster Tag völlig fieberfrei (15. Krt.). 3 Tage darauf Auftreten von Husten und am 20. Krt. erneuter Temperaturanstieg auf 38,4° C, der gegen Sulfa-dimethylpyrimidin resistent war. Vorerst kein physikalischer Lungenbefund, dann feuchte RG li hinten basal. Röntg.: flau, zum Teil fleckige Verschattung des li Mittel- und Unterfeldes, geringgradige Verschattungen auch im re Mittel- und Unterfeld. Heterophile Antikörperbindung nach Haganatzki-Deicher am 28. Krt. 1:512; KA, KBR-Qf, WaR und Agglutination auf Br. abortus Bang neg.

Therapie: Am 5. Pneumonietag 1,5 gr Terramycin, dann 4 Tage je 2 gr, total 9,5 gr. Das Fieber nahm kontinuierlich ab und erreichte am 3. Therapietag die Norm, wies aber noch 3 Tage abendliche subfebrile Zacken bis 37,4° und 37,8° C auf. Die Pneumonie war röntg. noch lange nachzuweisen.

Wirkung: Deutlicher Erfolg auf eine Pneumonie im Verlaufe einer abklingenden Mononucleosis infectiosa.

Nebenwirkungen: an 2 Therapietagen 2-malige Entleerung weicher Stühle.

Epikrise:

- a. **Therapeutisches Resultat:** Bei einer Pneumonie, die im Verlaufe einer abklingenden Mononucleosis infectiosa auftrat, wurde Terramycin mit Erfolg angewandt.
- b. **Nebenwirkungen:** Bei diesem Patienten verursachte Terramycin leichten Durchfall.

4. Febris undulans Bang: (85)

Fall 1. S. G. ♂ 31j. J. Nr. 391/1951. Pat. erkrankte mit Abgeschlagenheit, Fiebergefühl, Schmerzen im Rücken und in den Gliedern und Temp. von 39° C. Trockener Husten. Mehrmaliges Nasenbluten. — Verstopfung. — Klinikeintritt am 3. Krt. mit Temp. von 38,8° C ohne klinisch feststellbaren Organbefund. Die Temp. nahm septischen Charakter an mit Zacken bis 40,8° C. Dipyridin und Salizylsäurepräparate blieben ohne Einfluß. Am 6. Krt. bronchitischer Befund über den Lungen. Agglutination auf abortus Bang (Bang-Aggl.) am 6. Krt. 1:400; Blutkultur neg.

Therapie: Am 9. Krt. 1 gr Terramycin und während 14 weiteren Tagen je 2 gr, total 29 gr. Die Temp. zeigte während 3 Tagen noch Zacken über 39° C und fiel vom 4. auf den 5. Therapietag von 38,6° C kritisch auf 36,4° C ab und blieb fortan in normalen Grenzen (Siehe Fig. 3, Nr. 1). Weitere Temperaturkontrollen bis zum 39. Tag der Erkrankung ergaben afebrile Werte. Das Blutbild zeigte noch eine Lymphozytose von 43%, aber keine Linksverschiebung.

Wirkung: prompter Therapieerfolg bei einem Pat. mit einem frischen Morbus Bang.

Nebenwirkungen: Durchfall am 1. und 3. Therapietag und ab 10. Therapietag Entleerung von 2 festen Stühlen.

Fall 2. E. G. ♂ 35j. J. Nr. 687/1950. Ende Februar Pharyngotracheitis von Hausarzt behandelt. April und Mai hin und wieder abends Frösteln und Fieber. 1. Juni Bang-Aggl. 1:600. Auf Causyth Besserung ohne Arbeitsniederle-

gung. 11. Juni, nach 3-tägigem Absetzen der Therapie. Verschlechterung: infolge heftiger Rückenschmerzen bettlägerig. Vom 19. bis 25. Juni täglich 2 gr Aureomycin; trotzdem wieder Fieberanstieg bis 39° C und Auftreten von Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit. Auf Causyth Rückgang der Temp. Milz nicht sicher vergrößert. Rückenschmerzen bei Beugen des Kopfes und bei passiver Beugung des Rumpfes. Fußklonus. Im Blutbild bei 7200 Leukozyten 29% stabkernige und 19% Lymphozyten. Bang-Aggl. 1:800. Lumbalpunktion: Liquordruck 160 mm H₂O, Vermehrung der Globuline auf 10mg %, pathologische Goldsolkurve vom meningealen Typ und 2/3 Zellen. Als am 30. Juni die Temp. auf 39,3° C anstieg, wurde eine Behandlung mit 2 gr Terramycin täglich begonnen und über 21 Tage bis total 42 gr fortgeführt. — Nach lytischen Fieberabfall zur Norm am 4. Behandlungstag erneuter Fieberanstieg auf 38,1° C am selben Abend, dann wieder lytische Entfieberung über 4 Tage hin und von nun an dauernd afebril. (Siehe Fig. 3, Nr. 2). Der Titer der Bang-Aggl. blieb auf 1:800.

Wirkung: langsam einsetzende Wirkung mit Ausheilung nach 8 Tagen.

Nebenwirkungen: über längere Zeit Entleerung von 2 Stühlen, wo sonst 1 Darmentleerung die Norm war.

Fall 3. G. C. ♂ 69j. J. Nr. 511/1950. Pat. erkrankte im Januar mit Müdigkeit, Husten, occipitalen Schmerzen und mit ca. 5 Wochen anhaltenden subfebrilen Temp. Trotzdem gearbeitet. Besserung Anfangs März. Mitte April erneutes Auftreten von Müdigkeit und Abendtemp. bis 38° C, einmal bis 39° C. Schläfrigkeit, Entkräftung und starker Gewichtsverlust. Anorexie, gelegentlich Nachtschweiß, Strangurie und Nykturie. — Obstipation. — Klinikeintritt am 1. Mai in reduziertem Allgemeinzustand. Außer Coronarsklerose und Schwerhörigkeit kein Organbefund. Temperaturanstieg am Abend des 2. Tages von 37,2° auf 39° C. Bang-Aggl. 1:800, Blutkultur am 5. Tag neg.

Therapie: Ab ca. 20. Tag der zweiten Erkrankung für 10 Tage je 2 gr Terramycin, total 20 gr. Entfieberung von 38° auf 36,3° C. Aggl. bleibt auf 1:800 (Siehe Fig. 3, Nr. 3).

Wirkung: Terramycin hat diesen Krankheitsschub abstoppen vermocht.

Nebenwirkungen: Ab 5. Therapietag 2—3 malige Stuhlentleerung, was noch mindestens 1 Monat über das Ende der Behandlung anhält.

Fall 4. K. K. ♂ 47j. J. Nr. 599/1950. Bald nach Abklingen der Temp. infolge einer Lungenerkrankung Wiederauftreten von Temp. bis 38,5° C, lästigem Schwitzen, hartnäckigem Bronchialkatarrh, Schmerzen im Thorax beidseits hinten basal, Engigkeit beim Atmen. Bang-Aggl. am 5. April 1:800, ebenso am 20. April trotz Einnahme von 100 Tabletten Causyth. Anamnestiche dauerte die Krankheit schon länger. Eine Woche vor Klinikeintritt Fieberzacken bis 39° C. Klinikeintritt am 17. Mai in reduziertem Allgemeinzustand mit Müdigkeit, Husten ohne Auswurf, Engigkeit, Druck auf der Brust, und Nachtschweiß jedoch ohne Fieber. Appetitlosigkeit. Perkutorisch vergrößerte Milz. Hochdruck von 180/110 mm Hg. Bang-Aggl. am 19. Mai 1:400.

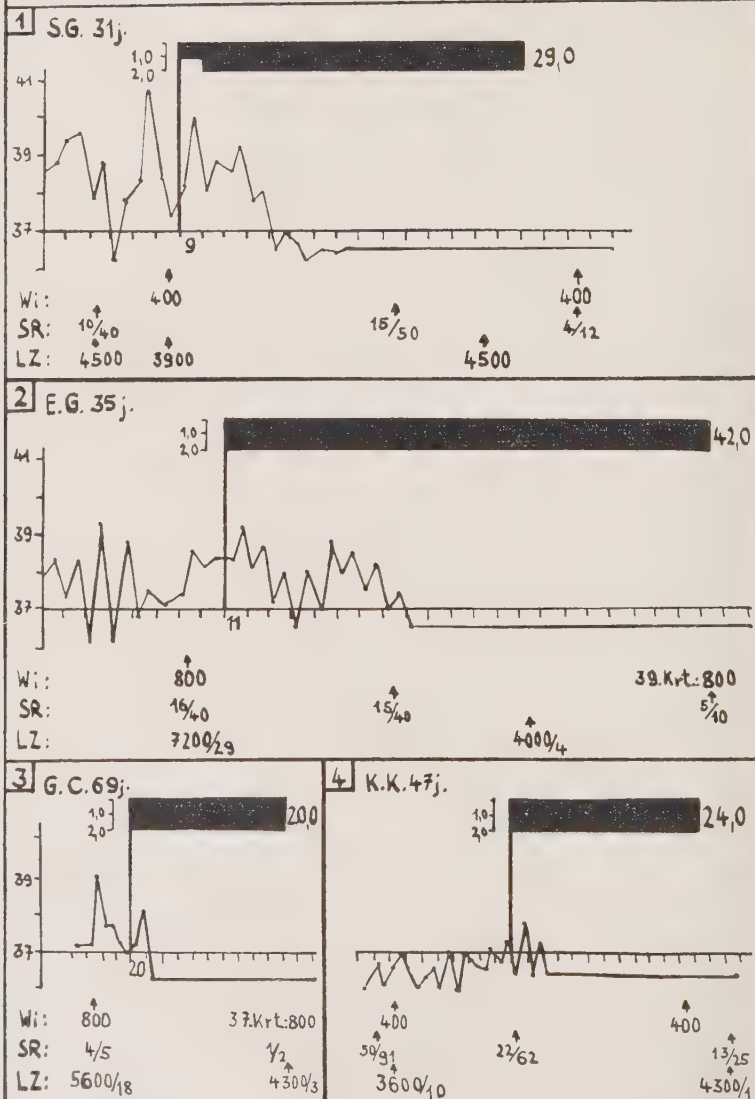
Da Pat. fieberfrei ist, wird erneuter Fieberschub abgewartet und am 3. Tage der dann auftretenden subfebrilen Temp. mit der Behandlung begonnen: über 12 Tage je 2 gr Terramycin, total 24 gr. Temperaturabfall von 37,8° C auf 37,2° am 2. Behandlungstag und ab 3. Tag afebril. (Siehe Fig. 3, Nr. 4). Bang-Aggl. bleibt 1:400.

Wirkung: deutliche therapeutische Wirkung von Terramycin.

Nebenwirkungen: ab 3. Therapietag Entleerung von 2—3 weichen Stühlen.

Fall 5. M. B. ♀ 63j. J. Nr. 491/1950. Pat. litt an perniziöser Anämie, seit 1 Jahr an Febris undulans Bang. Seit Februar schubweise subfe-

Febris undulans Bang



Figur 3: Wi = Widalsche Agglutination auf Br. abortus Bang. SR = Bluthörpersenkungsgeschwindigkeit. LZ = Leukozytenzahl/stabkernige in $\%$. Krt. = Krankheitstag. Zahl bei Therapiebeginn = Krankheitstag.

brile Temp. Am 6. April Temp. bis 39° C, rasch abklingend und ab 10. April wieder leichte Fieberschübe. Klinikeintritt am 12. April in gutem Allgemeinzustand. Außer Glossitis kein Organbefund. Temp. 37.2° C. Bang-Aggl. 1:200. Trotzdem Pat. fieberfrei war, wurde am 16. April mit einer Terramycinbehandlung begonnen: je 2 gr über 14 Tage, total 28 gr. Titeranstieg der Bang-Aggl. auf 1:400. Steigende Tendenz der Temp. gegen Schluß der Behandlung.

Wirkung: Aus der steigenden Tendenz der Temp. während der Behandlung dürfte auf einen erneuten Schub der Krankheit geschlossen werden, der aber unter dem Einflusse des Terramycins nicht deutlicher zum Ausdruck kommen konnte und ausheilte.

Nebenwirkungen: ab 3. Behandlungstage 3—4 malige Entleerung weicher Stühle, einmal auch Durchfall.

Fall 6. B. J. ♂ 29j. J. Nr. 653/1951. Seit 1948 wiederholte Schübe von Febris undulans Bang. Damals schon Bursitis olecrani; unter Ichthyolverbänden wieder abgeheilt. Seit August 1949 Hüftgelenkschmerzen intermittierend stärker. 1951 zwei Aureomycinkuren in einem Abstände von 3 Wochen. Seither beschwerdefrei. Mitte April Ellbogen angeschlagen, der stark anschwell. Aus dem Punktat konnten Bangbazillen gezüchtet werden. Am 10. Mai Extirpation der Bursa. Am 1. Juni Einweisung in die Klinik wegen verzögerter Wundheilung. Kein pathologischer Organbefund, außer über dem li Olekranon eine quere, 2 cm lange Wunde mit geröteter Umgebung, eingerollten Wundrändern und schmierigem Wundgrund mit starker Sekretion. Temp. 36.7° C. Bang-Aggl. 1:800, Blutkultur neg.

Therapie: Ueber 10 Tage je 2 gr und ein Tag 0,5 gr Terramycin per os und 2 gr in Dosen von 125 mg lokal in Umschlägen und Wundspülungen, total 22,5 gr. Ruhigstellung des li Armes auf einer Schiene. — Immer afebril. Nach 10 Tagen gute Granulationen vorhanden, nach 22 Tagen Wunde geschlossen außer minimaler Sickersekretion. Nachbehandlung mit Rivanol und Vioformpuder.

Wirkung: Vernarbung einer Bang-Bursitis unter Terramycin-Allgemein- und Lokalbehandlung.

Nebenwirkungen: an drei Tagen 2 malige Entleerung konsistenter Stühle.

Epikrise:

a. **Therapeutische Resultate:** 4 febrile Bangsche Krankheiten wurden nach 2—8 Behandlungstagen mit Terramycin endgültig fieberfrei. Ein frischer Fall ab 9. Krt. behandelt, zeigte eine Ausheilung des Bang nach 2 Krankheitswochen respektive nach 4 Behandlungstagen, also sehr früh. Der Erfolg war der gleiche, wie ihn Stoffel (85) an 13 mit Aureomycin behandelten Fällen unserer Klinik 1950 nachweisen konnte. Die Entfieberung erfolgte je nach der Schwere der Erkrankung mehr oder weniger rasch, mehrheitlich bei 2 gr Tagesdosis innert 1 Woche. Eine Brucellenbursitis zeigte rasche Heilungstendenz und vernarbte unter Terramycin-Allgemein- und Lokalbehandlung.

Die Therapie ist bei Brucellosen länger auszudehnen als bei andern Infekten, um einen möglicherweise neu auftretenden Schub gleich zu unterdrücken. So betrugen die Gesamtdosen bei 5 Patienten zwischen 20 und 30 gr und bei 1 Patienten 42 gr.

- b. Nebenwirkungen: Bei 2 Patienten wurde an 1—2 Tagen Durchfall beobachtet. Sonst zeigten sie nur vermehrte Entleerung weicher bis normal konsistenter Stühle wie die übrigen 4 Patienten.

5. Paratyphus B

Fall 1. C. I. ♀ 23j. J. Nr. 567/1950. Pat. erkrankte mit Unwohlsein, Kopfweh, geringen Bauchbeschwerden und Temp. von 38,5° C. Vom 4. Krt. an schmerzhafter Husten. Temp. wechselnd bis 39,5° C. Trotz Penicillin jetzt auch physikalische Zeichen eines Lungenprozesses. Klinikeintritt am 9. Krt. Kein schwerkranker Eindruck, keine Schmerzen; Husten. Ausk.: nach Husten vereinzelte Knacken über der re Lungenspitze. Sonst kein Organbefund, Temp. 37,8° C. Blutbild: bei 5000 Leukozyten 35% stabkernige und 2% Eosinophile. Titer der Widalschen Agglutination auf Paratyphus (Para-B-Aggl.) 1:200. Vom 13. Krt. an 4 Tage lang 2,5 gr Chloromycetin. Kritische Entfieberung vom 2. auf den 3. Therapietag von 39,8° auf 36,3° C. Auftreten einer Thrombophlebitis am li Bein und erneuter Temp.-anstieg auf 39,5° C am selben Abend und 39,8° C am folgenden Tag. Am 17. Krt. Umstellung der Therapie auf Terramycin: täglich 2,5 gr während 5 Tagen, total 12,5 gr. Kritische Entfieberung am 1. Terramycintag von 39,3° morgens auf 36,4° C mittags; doch abends wieder 38,2° C Temp. Am nächsten Tag abends noch 37,8° C und dann fieberfrei ab 3. Terramycintag, mit gelegentlichen subfebrilen Temp.-zacken bis 37,4° C abends. Pat. fühlte sich bereits etwas wohler. Blut- und Urinkulturen immer neg.

Nachdem die Stuhlkulturen am 2. Terramycintag noch pos. waren, blieben sie am 1. und 5. Tage nach Absetzen der Therapie neg., wurden aber am 8. Tage wieder pos. Nachher während 3 Wochen 4 mal neg. Die Para-B-Aggl. erreichte am 12. Tag nach Therapieende den Titer von 1:800, das Blutbild zeigte eine Eosinophilie von 5% bei sonst normaler Leukozytenzahl und -Verteilung. Während am 72. Krt. die SR auf 3/10 zurückgegangen war und die Para-B-Aggl. noch den Titer von 1:200 aufwies, zeigte das Blutbild bei einer Leukopenie von 4200 immer noch 15% stabkernige und 5% eosinophile.

Wirkung: Terramycin vermochte bei einem mit Chloromycetin vorbehandelten Falle von Paratyphus-B ein Fieberrecidiv mit Phlebitis innert 3 Tagen zu heilen. Auch blieb nach noch einmaligem positiven Bazillenbefund 8 Tage nach Absetzen der Therapie der Patient dauernd abazillär.

Nebenwirkungen: Erbrechen am 4. und 5. Therapietag.

Fall 2. B. T. ♂ 38j. J. Nr. 606/1950. Plötzliche Erkrankung mit 39,4° C Temp. und Kopfweh. Penicillin und Sulfadimethylpyrimidin blieben erfolglos. Nach einigen Tagen Stechen auf der Brust, kein Husten. Klemmende Schmerzen in der Lebergegend. Para-B-Aggl. am 17. Krt. 1:800. Klinikeintritt am nächsten Tag in gutem Allgemeinbefinden mit Konjunktivitis, Soor der Rachen-schleimhaut. Relative Dämpfung über rechtem Untergeschoss und abgeschwächtes Vesikuläratmen. Milz nicht vergrößert. — Obstipation; Nykturie und Brennen beim Wasserlösen. — Temp. 38,8° C. Blutbild: Leukopenie von 2700 Leukozyten, wovon 10% stabkernige, 46% Lymphozyten und 1% Eosinophile.

Therapie: Ab 18. Krt. während 11 Tagen täglich 2 gr Terramycin, dann 3 Tage 1,5 gr, total 26,5 gr. Entfieberung vom 18. auf den 19. Krt. mit nachfolgenden subfebrilen Temp.-zacken bis zum 12. Terramycintag, dann afebril. Subjektives Wohlbefinden vom 11. Therapietag an. Auch hier Anstieg der SR unter der Therapie von 36/70 auf 45/77 am 11. Therapietag; ging 11 Tage hernach auf 18/36 zurück. Das Blutbild zeigte noch eine Leukopenie von 4000 Leukozyten mit 9% stabkernigen. 33% Lymphozyten

und 1% Eosinophilen. Eine Blutkultur und je 5 Stuhl- und Urinkulturen waren neg.

Wirkung: Rasche Entfieberung durch Terramycin bei Paratyphus B.
Nebenwirkungen: keine.

Fall 3. B. J. ♂ 38j. J. Nr. 590/1950. Nach einigen Tagen mit Stirn-Kopfschmerzen akute Erkrankung mit 39,3° C Temp., Nachtschweiß, große Uebelkeit, häufiges Erbrechen an den ersten 4 Tagen. Durst. Schlechter Appetit. Temp. abends immer über 39° C. Erfolgreiche Behandlung mit Penicillin und Sulfadimethyl-pyrimidin. Klinikeintritt am 6. Krt. Außer geringer Nackensteifigkeit, Soor der Rachenschleimhaut und Bauchdeckenspannung keine abnormen Befunde. Milz nicht palpabel. Kein Exanthem. Temp. 33,2° C. SR 47/80. Blutbild: bei 7200 Leukozyten 37% stabkernige, 39% Lymphozyten. Liquorbefunde: Druck 120 mm H₂O, 5/3 Zellen, Eiweiß auf 38 mg % erhöht zufolge Globulinvermehrung auf 14 mg %; Goldsolkurve normal. Para-B-Aggl. am 9. Krt. 1:800.

Therapiebeginn am 9. Krt. mit 1,5 gr Terramycin, dann 17 Tage 2 gr und 4 Tage 1,5 gr, total 41,5 gr. Die Temp. zeigte vom 5.—10. Krt. das Bild einer Kontinua zwischen 38,2 und 39,2° C. Vom 11.—17. Krt. respektive vom 3.—9. Therapietag schwankte sie unregelmässig zwischen 37,5 und 38,8° C und erreichte ab 10. Therapietag subfebrile Werte, und wurde erst am 20. Therapietag afebril. Die Stuhlkulturen waren am 5. Therapietag noch pos., vom 8. Therapietag an aber neg. Urinkulturen neg. Blutbild während der Therapie: Leukopenie von 3500—3900 mit 62 bis 70% Lymphozyten und 8—6% stabkernigen; gegen Ende der Therapie bei einer Leukozytenzahl von 7700 keine stabkernigen mehr, aber 61% Lymphozyten und 5% Eosinophile. Die SR ging von anfänglich 47/80 auf 32/60 nach Therapieende zurück, und die Para-B-Aggl. war noch bei einem Titer von 1:200 pos. Während die SR bis am 48. Krt. auf 8/17 zurückging, stieg die Para-B-Aggl. wieder auf den Titer von 1:800 an. Das Blutbild wies eine Leukopenie von 4000 auf mit einer Lymphozytose von 63% und einer Eosinophilie von 5%. Dem Pat. ging es subjektiv ziemlich gut.

Wirkung: Keine prompte, aber nach 1 Woche eindeutige therapeutische Wirksamkeit von Terramycin bei Paratyphus B.

Nebenwirkungen: keine.

Fall 4. F. J. ♂ 67j. J. Nr. 593/1950. Pat. erkrankte mit Schwächeanfall und Temp. von 38,7° C. später 39,6° C. Penicillin und Sulfadimethyl-pyrimidin blieben ohne Einfluß auf Temp. Husten mit wenig Auswurf, belegte Stimme. Appetitlosigkeit und Schwäche, Verstopfung, viel Schwitzen, Durst. Gewichtsabnahme, Brechreiz. Bei Klinikeintritt am 10. Krt. leichte Konjunktivitis, geröteter Rachen, systolisches Geräusch über der Herzspitze und vergrößerte Leber. Sonst kein krankhafter Organbefund. Kein Exanthem, keine palpable Milz. Temp. 36,4° C. SR 18/39. Blutbild: 4400 Leukozyten, davon 24% stabkernige. 31% Lymphozyten, keine Eosinophilen. Para-B-Aggl. 1:200.

Therapie: Vom 11. Krt. an während 13 Tagen tgl. 2 gr Terramycin, dann während 8 Tagen je 1,5 gr, total 38 gr. — Die Temp. erreichte erst vom 7. Behandlungstag an subfebrile Werte, nachdem sie vorher zwischen 37,2° C morgens und 38,8° C abends schwankte. Im Blutbild gingen bei einer Leukozytenzahl von 4600 die stabkernigen indessen auf 9% zurück, während die Lymphozyten auf 44% anstiegen und die Eosinophilen mit 2% wieder in Erscheinung traten. Erster afebriler Tag war der 12. Behandlungstag. SR stieg auf 40/74 an. Dann wieder 5 Tage mit subfebrilen Temp. bis 37,9° C. Fieberfrei vom 18. Behandlungstag an. Die Blut-, Stuhl- und Urinkulturen waren während der ganzen Behandlung neg. Am Ende derselben war die SR auf 24/52 und 5 Tage später auf 11/27 zurückgegangen. Das Blutbild zeigte bei einer Leukozytenzahl von 6600 nur mehr 5% stabkernige, eine Lymphozytose von 55% und eine Eosinophilie von 6%. Die Krankheit schien

sich gebessert zu haben. Doch trat am 13. Tage nach Absetzen der Terramycinbehandlung unter Erbrechen und später mit Durchfällen ein erneuter Fieberschub von intermittierendem Charakter auf. Der Titer der Para-B-Aggl. war auf 1:1600 angestiegen. Stuhl- und Urinkulturen waren erst neg., vom 66. Krt. an zeigten die angelegten Gallen- und Stuhlkulturen über längere Zeit Wachstum von Paratyphus-B-Bazillen. Die Gallenkulturen wurden erst nach dem 145. Krt. und die Stuhlkulturen nach dem 163. Krt. dauernd neg. Etwa einen Monat später blieb bei einem 3. Kranksein auch Chloromycetin ohne Erfolg.

Wirkung: Terramycin erfolglos bei Paratyphus B.

Nebenwirkungen: keine.

Epikrise:

- a. Therapeutische Resultate: In 3 Fällen heilte die Paratyphus-B-Infektion unter Terramycin gut aus. Die Entfieberung erfolgte aber nicht sofort, sondern erst am Ende der 1. oder anfangs der 2. Woche lytisch. 1 Fall reagierte nicht auf Terramycin, und es blieb über 3 Monate ein Bazillenträgertum zurück.
- b. Nebenwirkungen: Nur bei 1 Fall konnte an 2 Behandlungstagen je einmal Erbrechen verzeichnet werden.

6. Infektionen des Harntraktes:

Fall 1. W. F. ♂ 17j. J. Nr. 174/1951. Patient erkrankte mit Unwohlsein, Fiebergefühl und krampfartigen Schmerzen beim Urinieren. Blutaustritt am Ende der Miktion. Klinikeintritt am 4. Krt. mit Schmerzen in der Blasegegend, leichtem Schwindel, Brechreiz, Pollakisurie und Tenesmen bei der Miktion, an deren Ende immer noch etwas Blut aus der Harnröhre austrat. Rechte Nierenloge druckempfindlich. Keine Oedeme. Stuhl regelmäßig. Blutdruck 130/80. Temp. 37,2° C. Blutbild ohne infektiöse Zeichen. Rest-N 42 mg %, Bilirubin 0.95 mg %. Im Urin Spur Eiweiß, im Sediment gramnegative Stäbchen. Wachstum von Bakt. coli in der Urinkultur. Diagnose: Cystitis.

Therapie: Vom 6. Krt. tgl. 2 gr Terramycin während 4 Tagen, total 8 gr. — Die Temp., die abends immer bis 37° C anstieg, war vom 2. Therapietag an afebril. Die SR ging von 11/30 auf 7/20 zurück. Am Tage nach Absetzen von Terramycin konnten aus dem Urin Kulturen von Staphylococcus albus haemolyticus, aber keine Colibazillen mehr gezüchtet werden. Der Verdünnungs- und Konzentrationsversuch zeigte den befriedigenden Ausschlag von 1000 bis 1027. Der Rest-N ging auf 36 mg % zurück. Unter Terramycin rasches Auftreten von Beschwerdefreiheit.

Wirkung: Durch Terramycin wird der Urin frei von Colibazillen. Dafür stellen sich Staphylococcus haemolyticus albus ein.

Nebenwirkungen: keine.

Fall 2. S. A. ♀ 41j. J. Nr. 473/1950. Seit einem Jahr rezidivierende Cystopyelitis. Pat. erkrankte erneut mit Erbrechen, Stirnkopfschmerzen, Bauchschmerzen, Pollakisurie und Nykturie. Gewichtsabnahme. Bei Klinikeintritt afebril; außer Meteorismus und dolentem Nierenlager kein krankhafter Organbefund. Blutdruck 105/55. SR 2/5. Im Blutbild normale Zellzahl und Verteilung. Aus dem Katheterurin konnten Colibazillen gezüchtet werden. Diagnose: Cystopyelitis. Trotz Verabreichung eines Sulfapyrimidinpräparates eine Fieberzacke bis 38° C und keine Sterilisierung des Urins. Umstellen der Therapie auf tgl. 2 gr Terramycin während 8 Tagen, total 16 gr. Vor Beginn der

Terramycinbehandlung im Sedimentausstrich des Urins gramneg. Stäbchen. Am 7. Therpietag im Ausstrich keine Mikroorganismen mehr zu finden.

Wirkung: Sterilisierung des Urins unter Terramycinbehandlung.

Nebenwirkungen: Während der Behandlung mit Terramycin konnten die vorher benötigten Laxantien weggelassen werden. Peristaltikanregende Wirkung.

Fall 3. B. E. ♀ 39j. J. Nr. 933 1950. Klinikeintritt in präkomatösem, afebrilem Zustand mit einer Pyurie, die gegen Arspenaminpräparate und kombinierte Sulfonamidtherapie resistent war. Leicht oedematöse Unterschenkel. Blutdruck 105/65. Im Blutbild 10% stabkernige Leukozyten. SR 114/144. Die Chromocystoskopie ergibt normale Blasenverhältnisse, regelmäßige Ejakulationen aus den Ureteren, aber stark verzögerte Blauausscheidung beidseits. Im Urin Eiweiß nach Esbach 0,1‰, im Sediment wenige Colibazillen. Rest-N 80 mg%. Diagnose: Pyelonephritis. Unter Streptomycin Normalisierung des Rest-N und Rückgang der SR, dann plötzlicher septischer Fieberschub mit Anstieg des Rest-N auf 64 mg%. Nach eintägigem Therapieunterbruch Umstellen auf Terramycin: 1. Tag 1,5 gr, 2. und 3. Tag je 0,75 gr, 4. Tag wegen Erbrechen kein Terramycin. 5. Tag 1,0 gr und 6. Tag 0,5 gr, total 4,5 gr. Nun keine gramneg. Stäbchen mehr im Urin nachweisbar.

Da knapp ein Monat später wieder Colibazillen aus dem Ureterenkatheterurin gezüchtet werden konnten, erneute Terramycinbehandlung während 8 Tagen je 1,0 gr tgl., total 8,0 gr. Wenn auch die SR von 37/78 auf 8/20 zurückging, konnten am Ende der Terramycinkur aus dem Katheterurin neben Colibazillen auch *Proteus vulgaris* gezüchtet werden. Im intravenösen Pyelogramm konnten weder die Nierenkelche noch die Nierenbecken dargestellt werden.

Wirkung: Trotz Unregelmäßigkeiten in der Einnahme des Medikamentes durch die Pat. konnte mit der ersten Terramycinkur eine vorübergehende Sterilisierung des Urins erreicht werden. Dagegen konnten am Ende der zweiten Kur neben den ursprünglichen Erregern noch *B. Prot. vulg.* kulturell nachgewiesen werden.

Nebenwirkungen: Während das erste Mal starke Uebelkeit und häufiges Erbrechen aber keine Durchfälle auftraten, konnten das zweite Mal keine Unverträglichkeits-Erscheinungen verzeichnet werden.

Fall 4. B. P. ♀ 58j. J. Nr. 983/1950/17/1951. Bei dieser Pat. mit einer pyelonephritischen Schrumpfniere rechts und einer nephrogenen toxischen Anämie wurde Terramycin im Verlaufe eines längeren Klinikaufenthaltes und bei afebrilen Temp. angewandt und zwar während 4 Tagen mit täglich 2 gr, total 8,0 gr. Im Harnsediment verschwanden die Colibazillen, traten später aber wieder auf. Die SR ging von 36/65 auf 12/30 zurück und stieg später wieder leicht an.

Wirkung: Vorübergehendes Verschwinden der Colibazillen aus dem Urin.

Nebenwirkungen: Infolge Auftreten von Inappetenz, Brechreiz und Erbrechen wurde das Medikament frühzeitig abgesetzt. Am ersten Therapietag zweimalige Stuhlentleerung.

Epikrise:

a. **Therapeutische Resultate:** Während Terramycin bei 1 Pat. den Urin von den Krankheitserregern definitiv zu befreien vermochte, gelang es in 2 weiteren Fällen nur vorübergehend. Bei einem dieser letzteren Fälle versagte Terramycin bei einer zweiten Anwendung ganz, da am Schlusse der Behandlung eine Mischinfektion durch *B.*

Prot. vulg. vorhanden war. Im 4. Falle wurde der ursprüngliche Erreger durch *Staphylococcus hämolyticus albus* ersetzt.

- b. Nebenwirkungen: 1 Patient ertrug Terramycin ohne Unverträglichkeitserscheinungen vonseiten des Intestinaltraktes. Bei einer sonst eher obstipierten Pat. wirkte sich die peristaltikanregende Wirkung von Terramycin gut aus, da während der Therapie auf Laxantien verzichtet werden konnte. In einem weiteren Falle traten Uebelkeit, Erbrechen und Durchfall auf, während eine 4. Pat. bei einer ersten Kur von Uebelkeit und starkem Erbrechen befallen wurde, eine zweite Kur aber ohne jede Nebenwirkung auf den Gastrointestinaltrakt ertrug.

7. Leptospirosen:

Mit Terramycin konnten wir 7 Fälle hochfebriler anikterischer Leptospirosen behandeln, bedingt durch *L. pomona*, *L. mitis*, *L. grippotyphosa* und *L. Sejro*. Die Bewertung der Therapie bei Leptospiroseninfekten ist nicht leicht und mußte sorgfältig gemacht werden. Gsell hat 1952 auf die Kriterien eines Therapieeffektes bei Leptospirosen hingewiesen und festgestellt, daß nur bei Frühtherapie, einsetzend in den ersten 4 Krankheitstagen, eine Heilwirkung mit den heutigen Mitteln sich nachweisen läßt und zwar meist nur mit Terramycin, Aureomycin und Chloromycetin, sicher nicht mit Sulfonamiden und Penicillin in den üblichen Dosen.

Unsere 7 mit Terramycin behandelten Fälle zeigten folgenden Therapiebeginn: am 2.—4. Tag 3 Fälle, am 5.—8. Tag 4 Fälle. Bei Frühtherapie konnte in allen 3 Fällen eine Abkürzung der Fieberdauer (von üblich 7—9 Tagen) erzielt werden, indem die Entfieberung bis zum 6. Tag erreicht war und innerhalb von 1 bis 2½ Tagen erfolgte. Der übliche 2. Fieberschub trat nicht ein. Eine Meningitis serosa wurde nur bei dem am 2. Tag behandelten Fall verhütet (Liquorzellzahl am 2. Tag 2/3, am 8. Tag 3/3), trat bei den am 3. und 4. Tage behandelten Fällen trotzdem ein mit Zellanstieg im Liquor im einen Fall auf 35/3 am 8. Tag, im andern Fall auf 25/3 am 13. Tag. Bei den 4 spätbehandelten Fällen (5., 6., 7., 8. Tag) trat 1—4 Tage nach Entfieberung eine 2. Fieberphase in 3 von 4 Fällen auf. Stets war eine Meningitis serosa in der 2. Woche vorhanden und keine Verkürzung der Gesamtfieberdauer war zu beobachten.

Ein Effekt des Terramycins bei Leptospirosen ist demnach bei früh-einsetzender Therapie mit einer Tagesdosis von 2 gr bestimmt vorhanden.

Als Beispiele seien Fall H. J. mit Therapiebeginn am 3. Tag und Fall L. E. mit Therapiebeginn am 8. Tag angeführt:

Fall 1. H. J. ♂ 23j. J. Nr. 285/1951. Pat., der Schweinehirt in einer Käserei war, legte sich fröstelnd und mit Kopfweg, das vom Nacken nach vorne zog, ins Bett, und wurde am folgenden Tage wegen eines akuten Verwirrungs-

zustandes in die Klinik eingewiesen. Pat., der sich stark mitgenommen fühlte, objektiv aber gut aussah, zeigte starken Meningismus, Conjunktivitis, bds. vergrößerte, indolente Kieferwinkeldrüsen und an beiden Händen verschiedene Schürfwunden. Im Blutbild 17% stabkernige Leukozyten. Im Urin waren die Gallenfarbstoffe vermehrt. Liquor o. B., im besondern keine Zellvermehrung. Am 10. Krt. Agglutinationsprobe auf *Leptospira Sejrö*, Australis, Pomona und Weil 1:100.

Therapie: Am 3. Krt. 2,5 gr Terramycin, dann 4 Tage 2 gr. total 10,5 gr. Kritische Entfieberung von 38,2 auf 36,6° C innerhalb von 12 Stunden und dauernde Fieberfreiheit.

Wirkung: Prompter Therapieeffekt auf eine Leptospirose.

Nebenwirkungen: keine.

Fall 2. L. E. ♂ 10j. J. Nr. 1054/1951. Der Knabe erkrankte mit Müdigkeit, Schmerzen in den Oberschenkeln und 37,5° C Temp., die am folgenden Tag auf 41° anstieg. Pat. war leicht delirös. Wegen Poliomyelitisverdacht erhielt er eine Injektion von 10 ccm Rekonvaleszentenserum. Am folgenden Tag stieg die Temp. von 38 auf 39,6° C, und fiel nach einer intramuskulären Blutinjektion ab und blieb für 2 Tage subfebril. Es wurde mehrmals auch Penicillin gespritzt. Am 7. Krt. Kopfweh, zunehmende Nackensteifigkeit, Temp. 38,6° C und Klinik-eintritt in relativ gutem Allgemeinzustand, mit ausgesprochener Nackensteifigkeit und Temp. von 37,8° C. SR 23/51 mm. Liquorbefunde: 60 mg% Eiweiß, wovon 18 mg% Globuline und 42 mg% Albumine, Zellvermehrung, leicht pathalogische Goldsolkurve, Nonne (+), Pandy +, kein Bakterienwachstum in den angelegten Kulturen. Die am 14. Krankheitstage mit dem Titer 1:800 pos. Agglutination auf *Leptospira Sejrö* sicherte die Diagnose Leptospirosen-meningitis.

Therapie: Vom 8. Krt. an während 10 Tagen tgl. 1,5 gr Terramycin, total 15 gr. — Während 6 Tagen treten subfebrile Abendtemp. auf, die aber kontinuierlich abnehmen. Fieberfreiheit ab 7. Behandlungstag. Die SR ist von 23/51 auf 11/26 mm zurückgegangen. Vom 1. zum 6. Therapietag Rückgang der Liquorzellzahl von 2250/3 auf 364/3.

Wirkung: Keine eindeutige Wirkung von Terramycin bei Spätbehandlung einer Leptospirosen-meningitis (Sejrö).

Nebenwirkungen: Erbrechen am 1. Therapietag und am Vortag.

8. Affektionen des Verdauungstraktes:

Fall 1. R. K. ♀ 58j. J. Nr. 1071/1950. Die Pat., die seit 1943 an Cholelithiasis und Gallenblasenempyem litt, erkrankte mit Gallensteinkoliken und trat am 2. Krt. mit 38° C Temp. in die Klinik ein. Das Blutbild zeigte bei einer Leukozytose von 12700 eine Linksverschiebung von 22 % stabkernigen und eine Lymphopenie von 9 %. SR 6/16 mm. Vom 4. Kliniktag an unter Schüttelfrost Auftreten von Temp. bis 39,8° C, deren septischer Charakter unter Penicillin unvermindert anhält. Uebergang auf Terramycin: während 4 Tagen 2 gr und 1 Tag 0,5 gr, total 8,5 gr. Auch unter dieser Therapie täglich Schüttelfrost und Anstieg der Temp. auf über 39° und bis 40,9° C. SR unterdessen auf 63/87 mm angestiegen. Erst die intravenöse Verabreichung von Sulfadimethylpyrimidin vermochte die Temp. zu normalisieren.

Wirkung: Kein Therapieeffekt bei einem Gallenblasenempyem mit septischen Temperaturschwankungen.

Nebenwirkungen: keine.

Fall 2. M. A. ♀ 64j. J. Nr. 304/1950. Diese Pat., bei der die Diagnose chronische Cholecystitis mit Gallensteinen operativ bestätigt wurde, erhielt vom 9. Krt. des 3. fieberhaften ikterischen Schubes an während 7 Tagen

tgl. 2 gr Terramycin, total 14 gr. — Pat. war unmittelbar vor und während der Dauer der Therapie afebril. Die SR blieb unverändert um 15 nach einer Stunde. Am 7. Tage nach Absetzen der Therapie trat unter Schüttelfrost, Erbrechen und Schmerzen in der Gallenblasengegend erneut Fieber bis 38,6° C auf; afebril ab folgendem Tag.

Wirkung: Terramycin ohne eindeutigen therapeutischen Effekt auf eine chronische Gallenblasenentzündung.

Nebenwirkungen: Durchfall am 2. Therapietag.

Fall 3. L. G. ♀ 39j. J. Nr. 708/1950. Pat. litt seit 11 Jahren an rezidivierenden Perioden von Durchfällen mit eitrig-schleimigen, teils blutigen Stühlen und mit teilweise septischen Temp. Klinikeintritt mit 40° C Temp. und Durchfällen, die teils blutig waren. Diagnose: Colitis ulcerosa.

Therapie: Terramycin vom 2. Kliniktag an 1,5 gr und 2 gr tgl. während 18 weiteren Tagen, total 37,5 gr. — Die Temp. hielten sich während der Therapie 6 Tage hindurch auf über 39° C, stiegen einmal sogar bis 40,4° C an. Vom 8. Terramycintag an morgens afebril, abends meistens wieder Temp. über 38° C. Am 2. Therapietag 12, nachher zwischen 3—10 meistens aber 8 dünne, teils blutige Stühle.

Wirkung: Kein sicherer therapeutischer Erfolg bei einer chron. Colitis ulcerosa.

Nebenwirkungen: Erbrechen und gehäuftere Durchfälle.

Epikrise:

- a. **Therapeutische Resultate:** Obwohl Terramycin in der Galle in wesentlich höheren Konzentrationen, als sie im Blute beobachtet werden, ausgeschieden wird, vermochte es bei zwei chron. Cholecystitiden die Entzündung nicht zu beheben. Bei einer chronischen Colitis ulcerosa wurde kein sicherer Therapieeffekt erzielt.
- b. **Nebenwirkungen:** Während eine Pat. das Medikament ohne Nebenwirkungen ertrug, trat bei den andern beiden Durchfall respektive Erbrechen und Durchfall auf.

9. Dermatitis herpetiformis und Herpes zoster:

Fall 1. O. F. ♀ 68j. J. Nr. 770/1950. Pat. trat am 14. Krt. in die Klinik ein mit einem Herpes zoster, der von der re Schulterblattgegend bis über die Mamma hin reichte. Temp. 37° C, SR 27/54 mm. Vom 16. Krt. an während 10 Tagen tgl. 2 gr Terramycin, total 20 gr. — Nach einer subfebrilen Zacke von 37,5° C am 1. Behandlungstag völlige Fieberfreiheit. Rückgang der SR von 27/54 auf 14/23 mm. Die Schmerzen, zu deren Linderung Salicylsäurepräparate gegeben wurden, ließen nur langsam nach und hielten nach der Behandlung noch mehrere Tage an. Seit dem 4. Behandlungstag kein Auftreten neuer Effloreszenzen.

Wirkung: Kein therapeutischer Effekt von Terramycin auf einen Herpes zoster.

Nebenwirkungen: keine.

Fall 2. L. B. ♀ 65j. J. Nr. 672/1950. Pat. erkrankte an einer Dermatitis herpetiformis Duhring. Sie erhielt während 11 Tagen täglich 2 gr Terramycin, total 22 gr. — Die Temp. kletterte zuerst von 37,2° auf 37,9° C an, schwankte dann zwischen 37,1° und 37,5° C und war am 11. Behandlungstag afebril, nachdem am 8. und 10. Therapietag je 300 000 OE Penicillin

zusätzlich verabreicht wurden. Nachher erneuter Temperaturanstieg trotz Penicillinalgaben an jedem 2. Tag; auch erneute Blasenbildungen während der ganzen Dauer der Therapie.

Wirkung: Völlige Wirkungslosigkeit von Terramycin auf den Verlauf einer Dermatitis herpetiformis Duhring.

Nebenwirkungen: keine.

Fall 3. A. F. ♀ 62j. J. Nr. 682/1950. Pat. erkrankte mit Fieber an einer Dermatitis herpetiformis Duhring. Klinikeintritt mit 38,2° C Temp. SR 95/148 mm. Blutbild: von 7200 Leukozyten waren 26 % stabkernige und 9 % eosinophile. Ab 4. Kliniktag Abendtemp. bis 38° C. Vom 5. Kliniktag an während 10 Tagen tgl. 2 gr Terramycin, total 20 gr. -- Nachdem die Temp. 3 Tage abends bis auf 38° C anstieg, sank sie am 4. Tag auf 36,8° C und schwankte nachher zwischen 37 und 37,5° C, um nach Absetzen der Behandlung wieder 38° zu erreichen. Die SR ging von 95/148 auf 37/80 zurück, die stabkernigen Leukozyten sanken von 26 auf 2 %. Während der ganzen Dauer der Therapie traten neue Blasenbildungen auf.

Wirkung: Kein deutlicher Effekt von Terramycin auf eine Dermatitis herpetiformis Duhring.

Nebenwirkungen: Durchfälle.

Epikrise:

a. **Therapeutische Resultate:** Terramycin vermochte den Verlauf eines Herpes zoster und 2 Fälle von Dermatitis herpetiformis Duhring nicht zu beeinflussen.

b. **Nebenwirkungen:** 2 Pat. ertrugen Terramycin ohne Nebenwirkungen; bei der dritten trat Durchfall auf.

10. Verschiedene Fälle:

Fall 1. B. P. ♀ 47j. 626/1950/538/1951. Pat. erkrankte vor 1 Monat mit Temp. zwischen 36,5° morgens und 38,5° bis 39,9° C abends. Dann Klinikeintritt in einem Status febrilis. Die pathologisch-anatomische Untersuchung einer excidierten, geschwellenen Lymphdrüse bestätigte die vermutete tuberkulöse Genese der jetzt subfebrilen Temp. mit der Diagnose: nodöse Lymphdrüsentuberkulose, Mantoux 1:100 000 pos.

Einsetzen der Terramycintherapie am 31. Krt. mit 2,5 gr und dann während 7 Tagen tgl. 2 gr, total 16,5 gr. -- Wenn auch die SR von 80/112 auf 64/93 zurückging, schwankten die Temp. zwischen 36,1 bis 36,8° C morgens und 37,2 bis 37,7° C abends. Die subfebrilen Temp. dauerten nach Absetzen der Therapie noch 3 Wochen weiter an.

Wirkung: Terramycin vermochte den Verlauf einer Lymphdrüsentuberkulose nicht zu beeinflussen.

Nebenwirkungen: Erbrechen am 1. Therapietag. Ab 3. Therapietag 1 mal Stuhlentleerung pro Tag ohne die vorher benötigten Laxantien.

Fall 2. M. J. ♂ 34j. J. Nr. 664/1950. Am 3. Tage einer hochfebrilen Stomatitis ulcerosa traten im Munde Schleimhautdefekte auf, die bei Klinikeintritt am 6. Krt. das Bild von frankenstückgrossen, flachen, schmierig belegten und polyzyklisch begrenzten Ulcera zeigten. Die bakteriologischen Untersuchungen auf Diphtherie, Lues, Plaut-Vincent, Typhus, Paratyphus und Tularämie waren negativ.

Therapie: Beginn am 7. Krt. mit 1,5 gr Terramycin, dann während 9 Tagen tgl. 2 gr, total 19,5 gr. -- Temp.-verlauf: Vortag der Behand-

lung 38,3° C. am 1. Terramycintag 37,5—37,9° und am 2. 36,3—37,3° C. Pat. ist vom 3. Terramycintag an ohne erhöhte Temp. Die SR ging innerhalb von 10 Tagen von 10/24 auf 2/6 mm zurück. Im Blute nahmen die stabkernigen Leukozyten von 17 auf 5 % ab. Auch die Ulcera heilten unter zusätzlicher Lokaltherapie rasch ab.

Wirkung: Gute therapeutische Wirksamkeit von Terramycin bei einer Stomatitis ulcerosa.

Nebenwirkungen: Magenbrennen (alter Ulcuspatient). Entleerung mehrerer weicher Stühle. Am 6. Therapietag Auftreten eines Skrotalerythems.

Fall 3. G. L. ♀ 52j. J. Nr. 118/1951. Die Pat. trat am 23. Tage einer Penicillin- und Aureomycin-resistenten, fieberhaften Strumitis in die Klinik ein, mit einer durch Aureomycin bedingten Urtikaria und Glossitis, mit Gelenkschmerzen und geschwollenen Extremitäten und 37,5° C Temp. SR 20/53 mm. Blutbild: Von 13400 Leukozyten waren 20 % stabkernige; die Eosinophilen fehlten. Beginn der Terramycinbehandlung am 24. Krt. mit 0,5 gr, dann 1,0 gr und anschließend 1,5 gr tgl. während 6 Tagen, total 10,5 gr. Bis zum 6. Behandlungstag zeigte die Pat. subfebrile Abendtemp. zwischen 37,1 und 37,3° C und blieb von da an fieberfrei. Die stabkernigen Leukozyten gingen von 20 auf 8 % zurück. Die SR nahm nachher auf 9/25 mm ab. Ausheilung. Abklingen der Urticaria unter Synopenverabreichung während der Terramycintherapie.

Wirkung: Guter therapeutischer Erfolg bei schleichender Strumitis.

Nebenwirkungen: Trotz Unverträglichkeit von Aureomycin verursachte Terramycin keine Nebenwirkungen.

Fall 4. Sch. E. ♂ 19j. J. Nr. 811/1950. Der Pat., der an einer Meningitis serosa bei Mononucleosis infectiosa mit roseolaähnlichem Ausschlag und herpesähnlichen Effloreszenzen am weichen Gaumen und Temp. zwischen 38 und 39° C erkrankte, trat am 4. Krt. in die Klinik ein. Die Widalsche Agglutination auf Typhus, Paratyphus, Enteritis und Bang, die Weil-Felixsche Reaktion, die Leptospiroseagglutinationsproben, die KA, und die WaR wie die bakteriologischen Untersuchungen des Blutes waren neg. Die Agglutination von Hammelblutkörperchen nach Haganatziu-Deicher war am 14. Krt. mit dem Titer 1:512 und mehrmals nachher pos. Im Blutbild bei Leukopenie Lymphocyten bis 49 % mit Lymphatischer Reaktion.

Therapie: Vom 5. Krt. an tgl. 2,5 gr Terramycin während 5 Tagen und 1,5 gr am 6. Tag, total 14 gr. — Trotzdem die SR von 17/36 auf 6/18 mm zurückging, blieben die Temp. während der ganzen Behandlungszeit auf über 39° C.

Wirkung: Kein therapeutischer Effekt von Terramycin auf eine Mononucleosis infectiosa mit Meningitis serosa.

Nebenwirkungen: keine.

Epikrise:

- a. **Therapeutische Resultate:** Je 1 Fall von Stomatitis ulcerosa und von schleichender Strumitis reagierten gut auf die Behandlung mit Terramycin. Keinen Erfolg sahen wir bei je 1 Fall von Lymphdrüsentuberkulose und von Mononucleosis infectiosa mit Meningitis serosa.
- b. **Nebenwirkungen:** 2 Pat. ertrugen das Antibiotikum ohne Nebenerscheinungen. Bei einer Pat. traten unter der Behandlung Erbrechen und peristaltikanregende Wirkung auf einen trägen Darm

auf. Terramycin verursachte bei einem alten Magenulcus-Pat. Magenbrennen, Durchfall und ein Skrotalerythem.

ZUSAMMENFASSUNG II

1. Therapeutische Resultate:

Wir behandelten 46 Patienten mit verschiedenen Infektionskrankheiten. Sehr gute Ergebnisse verzeichneten wir bei Virus- und Q-Fieber-Pneumonien und bei einer Q-Fieber-Cephalgie. Eine gute bis sehr gute Wirkung hatte Terramycin bei der Bangschen Krankheit und bei anikterischen Leptospirosen. Bei den letzteren ist der Erfolg aber an das frühzeitige Einsetzen der Therapie gebunden. Von guter Wirksamkeit erwies sich Terramycin bei 3 Fällen von Paratyphus-B, bei einer Stomatitis ulcerosa und einer schleichenden Strumitis. Bei den Infektionen des Harntraktes war der Erfolg unterschiedlich.

Keinen Erfolg sahen wir bei je 2 Fällen von chronischer Cholecystitis und von Dermatitis herpetiformis Duhring und ferner bei je 1 Fall von Paratyphus-B, Herpes zoster, Lymphdrüsentuberkulose und Mononucleosis infectiosa mit Meningitis serosa.

2. Nebenwirkungen:

Wir gaben Terramycin ausschließlich per os in Form des Hydrochlorids. Die Nebenwirkungen desselben sind uns von 38 oder 46 behandelten Patienten bekannt. Da eine Patientin einige Zeit nach der ersten Behandlung ein zweites Mal Terramycin erhielt, betrifft unsere Beobachtung 39 Behandlungsperioden.

15 Mal (38,7%) (vgl. hiezu 31, S. 446) verursachte Terramycin keine Nebenwirkungen. Die von uns beobachteten Nebenwirkungen betrafen zum weitaus größten Teil den Gastro-intestinal-trakt. Diese waren Erbrechen oder Durchfall oder beides miteinander. Nur ein Patient, bei dem unter der Behandlung Durchfall aufgetreten war, zeigte außerdem noch Magenbrennen und ein Skrotalerythem. Nach unsern Beobachtungen scheint zwischen der Größe der verabreichten Terramycinmenge und dem Auftreten von Nebenwirkungen kein Zusammenhang zu bestehen (vgl. hiezu 8).

Die Wirkung von Terramycin auf den Darm ist vor allem eine peristaltikanregende, da es meistens gehäufte Defaecationen mit voluminösen Stühlen verursachte und weniger eigentliche Durchfälle mit wässrigen Stühlen. So konnten in zwei Fällen die vorher benötigten Laxantien während der Behandlung weggelassen werden. In einem Falle, bei dem Aureomycin zu einer Urticaria geführt hatte, verursachte Terramycin überhaupt keine Nebenwirkungen, ja die Urticaria ging unter der Behandlung sogar zurück. Jene Patientin, bei der die erste Behandlung wegen starken Erbrechens abgebrochen wurde, ertrug später eine zweite Terramycinbehandlung ohne jegliche Nebenwirkung.

Bibliographie

1. Waksman, S. A.: Antibiotics — A new field of science of lifesaving drugs. Antibiotics & Chemotherapy. Washington institute of medicine. — Apr. 1951, Vol. I, No. 1.
2. Kane, J. H.; Finlay, A. C.; Sobin, B. A.: Antimicrobial Agents from natural sources. Ann. New York Acad. Sc. 53: 226—228 (Sept. 15) 1950.
3. Regna, P. P.; Solomons, I. A.: The chemical and physical properties of Terramycin. Ann. New York Acad. Sc. 53: 229—237 (Sept. 15) 1950.
4. Antibiotic Division, Chas. Pfizer & Co., Inc. — Vol. IV, No. 35. September 3, 1952.
5. Schoenbach, E. B.; Bryer, M. S.; Long, P. H.: The pharmacology of Terramycin in animals and man with reference to its clinical trial. Ann. New York Acad. Sc. 53: 245—252 (Sept. 15) 1950.
6. P'an, S. Y.; Scaduto, L.; Cullen, M.: Pharmacology of Terramycin in experimental animals. Ann. New York Acad. Sc. 53: 238—244 (Sept. 15) 1950.
7. Mason, R.; Kice, P.; Caffery, E. L.; Musselman, M. M.: Serum levels after oral administration of Terramycin base. Journal of the American Pharmaceutical association, Scientific edition, Vol. XI, No. 11. November, 1951.
8. Caffery, E. L.; Alford, B. H.; Musselman, M. M.: Levels of Terramycin in the serum after administration of Terramycin base. Antibiotics & Chemotherapy, vol. 2, No. 2, february 1952.
9. Welch, H.: Absorption, excretion, and distribution of Terramycin. Ann. New York Acad. Sc. 53: 253—265 (Sept. 15) 1950.
10. Welch, H.; Hendricks, F. D.; Price, C. W.; Randall, W. A.: Comparative studies on Terramycin and Aureomycin: Antibacterial spectrum, serum concentrations and urinary excretion. Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific edition, Vol. XXXIX, Nr. 4, April, 1950.
11. Herell, W. E.; Heilman, F. R.; Wellman, W. E.: Some bacteriologic, pharmacologic and clinical observations on Terramycin. Ann. New York Acad. Sc. 53: 448—458 (Sept. 15) 1950.
12. Patelski, R.; Hobby, G. L.: The first decade of antibiotics, 1941—51, Penicillin to Terramycin. Medicine Illustrated, Vol. 6, Nr. 4, April 1952, p. 155.
13. Sayer, R. J.; Michel, J. C.; Moll, F. C.; Kirby, W. M. M.: Terramycin: Clinical, pharmacologic and bacteriologic studies. American Journal of the Med. Sc. 221, 256—263, March, 1951.
14. Pulaski, Lieutenant Colonel E. J.; Artz, Major C. P.; Reiss, Captain E., (MC), United States Army: Terramycin and Aureomycin in surgical infections. Report of two hundred cases. JAMA, May 3. 1952, Vol. 149. pp. 35—40.
15. Andina, F.; Alleman, O.: Versuche zur klinischen Anwendung von Terramycin-Amphotet. Schweiz. Med. Wochenschr. 8. März 1952.
16. Bernstein, A.; Reber, H.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Terramycintherapie. Schweiz. Med. Wochenschr. Nr. 17 und 18, 1951.

17. Linsell, W. D.; Fletcher, A. P.: Laboratory and clinical experience with Terramycin hydrochloride. *Brit. Med. Journal*, Nov. 25, 1950.
18. Farah, A.: Antibakterielle Chemotherapeutika. *Grünenthal Antibiotika Bericht*. Ausgabe 2, Februar 1951.
19. Andina, F.; Alleman, O.: Ueber die Bedeutung der Resistenzprüfung pathogener Mikroorganismen in vitro und deren Beurteilung für die therapeutische Praxis „Gezielte antibakterielle Behandlung“. *Therapeutische Umschau*, VII. Jhrg., 7. Heft, 1950.
20. Lund, E.: Zusammenfassender Bericht über großangelegte Resistenzprüfungen im Staatens-Serum-Institut Kopenhagen 1949/51. *Acta path. scand.* 31, 281 (1952).
21. Bliss, E. A.; Warth, P. T.; Chandler, C. A.: The susceptibility of gram-positive cocci, gram-negative bacilli and clostridia to Terramycin. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 277—282 (Sept. 15) 1950.
22. Gocke, Th. M.; Jackson, G. G.; Wilcox, C.; Finland, M.: In vitro studies on Terramycin. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 297—302 (Sept. 15) 1950.
23. Heilmeyer, L.: Chemotherapeutika und Antibiotika. *Deutsche Therapiewoche*, II. Jhrg., 2. Heft, November 1951.
24. Hubbard, W. N.; Tillett, Jr. and W. S.: Terramycin in the treatment of pneumococcal pneumonia. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 429—432 (Sept. 15) 1950.
25. Hobby, G. L.; Lenert, T. F.; Pikula, D.; Kiseluk, M.; Hudders, E.: The antimicrobial action of Terramycin. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 266—276 (Sept. 15) 1950.
26. Diethelm & Co. AG, Zürich: Terramycin, das Antibiotikum mit dem breiten Wirkungsspektrum zur oralen, intravenösen u. lokalen Anwendung. ca. 1951.
27. Pfizer: Terramycin, A review of the literature. *Ca Ende* 1951.
28. Pfizer: Terramycin, A review of clinical literature, 1950—1952.
29. Steenken, W.; Wolinsky, Jr. and E.: The tuberculostatic action of Terramycin in vitro and in the experimental animal. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 309—318 (Sept. 15) 1950.
30. Miller, F. L.; Sands, J. H.; Walker, Rh.; Dye, W. E.; Tempel, C. W.: Combined daily Terramycin and intermittend Streptomycin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *The American review of tuberculosis*, Nov. 1952.
31. Timpanelli, A.; Huebner, R. D.; Dermott, W. Mc.: Terramycin in the treatment of pneumococcal and mixed bacterial pneumonias. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 440—447 (Sept. 15) 1950.
32. Knight, V.: Chemotherapy of brucellosis. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 332—344 (Sept. 15) 1950.
33. Werner, C. A.; Knight, V.: The suppressive effect of antimicrobial drugs on brucella melitensis infection on mice. *The Journal of immunology*, Vol. 65, No. 5. November 1950.
34. Medical & pharmaceutical information bureau, New York 21. Monthly clinical review, December, 1951. Dermatitis, boutonneuse fever, paratyphoid successfully treated with Terramycin.
35. Medical & pharmaceutical information bureau, New York 21, Juni 4, 1951, *Pediatrics Journal* reports Terramycin useful in typhoid.
36. Jackson, G. G.; Chang, Shih-Man; Barnes, M. W.; Finland, M.: Terramycin in pertussis: Clinical and laboratory studies. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 422—426 (Sept. 15) 1950.
37. Dowling, H. F.; Lepper, M. H.; Caldwell, E. R.; Spies, H. W.: Terramycin in the treatment of pneumococcal and other bacterial infections. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 433—436 (Sept. 15) 1950.
38. Schoch, A. G.; Alexander, L. J.: Terramycin in the control of venereal diseases. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 459—460 (Sept. 15) 1950.
39. Snyder, J. C.; Fagan, R.; Wells, E. B.; Wick, H. C.; Miller, J. C.: Experi-

- mentale studies on the antirickettsial properties of Terramycin. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 362—374 (Sept. 15) 1950.
40. Smadel, J. E.; Jackson, E. B.; Ley, H., jr.: Terramycin as a rickettsiostatic agent and its usefulness in patients with scrub typhus. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 375—384 (Sept. 15) 1950.
 41. Rose, H. M.: The experimental and clinical evaluation of Terramycin against *Rickettsia akari* (Rickettsialpox) *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 385—394 (Sept. 15) 1950.
 42. Bauer, R. E.; Parker, R. T.; Benson, J. F.; Hall, H. E.; Joslin, B. S.; Hightower, J. A.; Snyder, M. J.; Venabel, S. J.; Woddward, T. E.: Clinical and experimental observations with terramycin in certain rickettsial and bacterial infections. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 395—406 (Sept. 15) 1950.
 43. Quilligan, J. J., jr.; Francis, Th., jr.; Rowe, R. J.; Traggis, D. G.; Adcock, J. D.; Kurtz, H.: The action of Terramycin in the growth of strains of influenza, herpes simplex, and Rabies Viruses in Chick embryos and mice. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 407—411 (Sept. 15) 1950.
 44. Kass, E. H.; Barnes, M. W.; Finland, M.: Terramycin in influenza viral infections. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 412—421 (Sept. 15) 1950.
 45. Kneeland, Y., jr.; Melcher, G. W.: Terramycin in the treatement of primary atypical pneumonia. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 437—439 (Sept. 15) 1950.
 46. Damm, G.; Frey, E.: Zur Behandlung der infektiösen Mononucleose. *Deutsche Med. Wochenschr.* Nr. 38, 21. Sept., 1951.
 47. Medical & pharmaceutical information bureau, New York 21. Brucellosis and virus pneumonia controlled with Terramycin. October 1951.
 48. Medical & pharmaceutical information bureau, New York 21. Terramycin held drug of choice for virus pneumonia in children. October 30, 1951.
 49. Medical & pharmaceutical information bureau, New York 21. Japanese clinicians report Terramycin best antibiotic in tests on acute Trachoma. May 21, 1951.
 50. Most, H.; Assendelft, F. V.: Laboratory and clinical observations on the effekt of Terramycin in the treatement of amebiasis. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 427—428 (Sept. 15) 1950.
 51. Sodeman, W. A.: Current therapy of dysenteric and diarrheal amebiasis. American practitioner and digest of treatement, Vol. 3, No. 3, Aug., 1952.
 52. Sanchez, R. F.; Legoff, I.; Paredes, M.; Riebeling, Q. B. R.: Two cases of malaria treated with Terramycin. *Medicina*, Vol. XXXI, No. 630, June 25, 1951; Mexico, D. F.; pp. 223—24.
 53. Alleman, O.; Ludwig, F.: Die Behandlung der Vagina mit Antibioticis. *Monatsschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie*. Vol. 133, Fasc. 5 (Mai 1952).
 54. Wells, H. S.; Shookoff, H. B.; Mullin, W. G.; Sterman, M. M.; Loughlin, E. H.; Rappaport I.: Terramycin-HCl in the treatement of human pinworm infections. *Antibiotics & Chemotherapy*. Vol. 1, No. 5, August 1951.
 55. Bryson, V.; Demerec, M.: Patterns of resistance of antimicrobial agents. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 283—289 (Sept. 15) 1950.
 56. JAMA, February 9, 1952: Cross resistance to antibiotics.
 57. Welch, H.: The antibiotic-resistant Staphylococci. *Antibiotics & chemotherapy*, No. 6, June 1953.
 58. Sborov, V. M.; Sutherland, D. A.: Foie gras après traitement des affections hépatiques à l'aureomycine ou à la terramycine. *Gastroenterology* 18, pp. 598—605, August 1951.
 59. Potterfield, Th. G.; Starkweather, G. A.: Clinical observations on Terramycin in pediatric infections. *Journal of the Philadelphia general hospital*. January 1951.
 60. Pfizer, Terramycin. Review of clinical literature, January 1951.
 61. King, E. Q.; Lewis, Ch. N.; Welch, H.; Clark, E. A.; Johnson, J. B.; Lyons, J. B.; Scott, R. B.; Cornly, P. B.: Clinical observations on the use of Terramycin hydrochloride. *JAMA* 143, 1, 1950.

62. Willcox, R. R.; Findlay, G. M.: Terramycin for nongonococcal urethritis and Reiter's disease. Public health reports, Vol. 67, No. 2, February 1952.
63. Douglas, R. G.; Ball, Th. L.; Davis, J. F.: Terramycin in urinary tract infections. California Medicine, December 1950.
64. Booher, C. E.; Farrel, J. B.; West, J.: Pertussis: Clinical comparison of the newer antibiotics. Journal of pediatrics, St. Louis, Vol. 38, No. 4, pp. 411—422, April 1951.
65. Senn, A.: Nebenwirkungen der Antibiotika. „Praxis“ Schweiz. Rundschau für Medizin, 42. Jhrg., Nr. 20, 407—410, 9. April 1953.
66. Barber and Rozwadowska-Dowzenko: Lancet 255, 641, 1948.
67. Pulaski, E. J.: The place of antibiotics in the field of surgery. Ann. New York Acad. Sc. 53: 347—359 (Sept. 15) 1950.
68. Die Therapiewoche: Offizielles Organ der Deutschen Therapiewoche. Kongressbericht, 5. Folge, März 1951.
69. Bernhart, G.: Todesfälle infolge Superinfektionen bei der Antibiotikumtherapie. Schweiz. Med. Wochenschr. 82. Jhrg. 1952, No. 52, Seite 1335.
70. Müller, R.; Vogt, H.: Ueber die Nebenwirkungen von Aureomycin, Chloromycetin und Terramycin. „Praxis“ Schweiz. Rundschau für Medizin. 40. Jhrg., No. 51, 20. Dezember 1951.
71. Rossier, Mozer, Secrétan: Ref. Generalversammlung schw. Ges. f. inn. Med. 1952.
72. Abbott, Fernando, Gurling, Meade: Brit. med. J. 1952/I, 523.
73. Meier, F.: Postoperativer tödlicher Kreislaufkollaps nach Behandlung mit Terramycin. Schweiz. Med. Wochenschr. No. 52, S. 1337.
74. Macht, D. I.: JAMA 148, 265, January 1952.
75. Dearing, W. H. et al.: Proc. Staff. meet. Mayo Clin. 27, 84, February 1952.
76. Rossier, P. H.; Wegmann, T.: Pilzkrankungen als Komplikation antibiotischer Behandlung unter besonderer Berücksichtigung der Lungenmykosen. Wiener Med. Wochenschr. No. 19/20, Mai 1953.
77. Baker, H. J.; Pulaski, E. J.: Effects of Terramycin on fecal flora. Ann. New York Acad. Sc. 53: 324—331 (Sept. 15) 1950.
78. Finland, M.; Gocke, Th. M.; Jackson, G. G.; Womack, C. R.; Kass, E. H.: Clinical studies on Terramycin. Ann. New York Acad. Sc. 53: 290—296 (Sept. 15) 1950.
79. Pfizer, Terramycin intravenous.
80. Hirsch: Antibiotika in vitro und in vivo. Monatsschr. f. Kinderheilkunde, Bd. 99, Heft 1, S. 5—13. Springer Verlag, Berlin.
81. Bickel, G.; Plattner, H.: La Terramycine en thérapeutique, observations cliniques. Schweiz. Med. Wochenschr. 81, 1; 6. Januar 1951.
82. Gsell, O.: Die primäre Viruspneumonie. Regensburger Jahrbuch f. ärztliche Fortbildung. Bd. II, 1952.
83. Forster, R.: Die Differentialdiagnose der atypischen Pneumonien. Deutsche Med. Wochenschr. No. 7, Jhrg. 76, 16. Februar 1951.
84. Gsell, O.: Klinik und Epidemiologie des Q-Fiebers. Helv. Med. acta — Series A, Vol. 17, 1950, Fasc. 4/5, p. 279—300.
85. Stoffel, E.: Aureomycintherapie des Morbus Bang. Schweiz. Med. Wochenschr. No. 37, 1950, p. 1005—1010.

CURRICULUM VITAE

Am 8. März 1924 wurde ich in Appenzell geboren, wo ich die Primarschule besuchte und 1944 am Kollegium St. Anton die Gymnasialstudien mit der Maturität abschloß. In Fribourg bestand ich 1945 das erste und 1947 das zweite Propädeutikum. Nach sieben weiteren Semestern, wovon ein Auslandsemester in Paris, schloß ich das Medizinstudium im Frühjahr 1951 mit dem Staatsexamen an der Universität Zürich ab.

Herrn Prof. Dr. O. Gsell möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank für seine freundliche Art der Beratung und Unterstützung aussprechen. Auch den beiden Oberärzten, den Herren Dr. Forster und Dr. von Rechenberg, und Herrn Dr. Ludwig von der Firma Diethelm, sei hier für ihre Unterstützung mein herzlichster Dank gesagt.

